Neuartige Triazol-basierte aromatische Rückgrate für die Makromolekulare und Supramolekulare Chemie

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium

(Dr. rer. nat.)

im Fach Chemie

eingereicht an der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät I

der Humboldt Universität zu Berlin

von

Dipl. Chem. Robert M. Meudtner

geboren am 08.02.1980 in Berlin

Präsident der Humboldt Universität zu Berlin

Prof. Dr. Dr. h.c. Christoph Markschies

Dekan der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät I

Prof. Dr. Lutz-Helmut Schön

Gutachter: 1. Prof. Stefan Hecht, Ph.D.

2. Prof. Dr. Christian Limberg

3. Prof. Dr. Jan van Esch

Tag der mündlichen Prüfung: 13.07.2009

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von August 2005 bis September 2006 am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr und von Oktober 2006 bis Mai 2009 am Institut für Chemie der Humboldt Universität zu Berlin unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Stefan Hecht durchgeführt.

Danksagung

Prof. Dr. Stefan Hecht danke ich sehr für die interessante Themenstellung, für die hervorragenden Arbeitsbedingungen und die freundliche und engagierte Betreuung mit den vielseitigen fruchtvollen Diskussionen, Gesprächen und Anregungen. Insbesondere sein großer Optimismus hat mich immer wieder beeindruckt.

Der ganzen Arbeitsgruppe und insbesondere den vielen Laborkollegen danke ich für die sehr angenehme und freundschaftliche Arbeitsatmosphäre und die gegenseitige Unterstützung. Mit Euch hat die Zeit im und außerhalb des Labors sehr viel Spaß gemacht. Gern erinnere ich mich an die vielen lustigen Augenblicke, Unternehmungen und Gespräche zurück. Ein besonderer Dank gilt den "Mülheim-Leuten" Sebastian Hartwig, Ragnar Stoll, Maike Peters und Marco Balbo Block, die mich mit Freude an die zurückliegende Zeit in Mülheim blicken lassen. Marie-Anne Berlin und Thamer El Malah möchte ich für die fruchtbare Zusammenarbeit bei den BTP-basierten Strukturen danken.

Bei den Mitarbeitern der Serviceabteilungen des Max-Planck-Institutes für Kohlenforschung möchte ich mich für die zuverlässig und professionell erbrachten Leistungen und fachlichen Diskussionen bedanken, hier sind vor allem Dr. Goddard und Alfred Deege und sein Team hervorzuheben. Des Weiteren danke ich den Service-Abteilungen der HU-Berlin für die hervorragende und freundliche Zusammenarbeit. Großer Dank geht an Herrn Dr. Leistner für die zahlreichen analytischen Messungen und Jutta Schwarz für die synthetische Unterstützung.

Insbesondere möchte ich den Partnern in den Kooperationsprojekten danken, die der Arbeit erst die jetzige Form gegeben haben. An dieser Stelle sind vor allem Marc Ostermeier der Arbeitsgruppe von Prof. Limberg zu nennen, dem ich für die fruchtbare Zusammenarbeit in der Koordinationschemie und hilfreichen Gespräche danke, sowie Luc Piot und Mathieu Surin der Arbeitsgruppe von Prof. Samorì für die STM-Untersuchungen.

Nicht zu vergessen sind Christoph Schröter sowie Irén Fischer, die mir bei der synthetischen Arbeit eine große Unterstützung waren, sowie Maren Chilleck und Matthias Wohlgemuth, die im Rahmen ihres Forschungspraktikums fleißig zu dieser Arbeit beitrugen. Matthias habe ich die sorgfältig durchgeführten computergestützten Modellrechnungen der Oligomere zu verdanken.

Ganz besonderer Dank gilt natürlich meiner Familie für die fortwährende Hilfe und Unterstützung in allen Phasen der Arbeit. Von ganzem Herzen danke ich meiner Freundin Tanja für den Rückhalt und ihr großes Verständnis während all der Zeit

Kurzzusammenfassung

Ein Ansatz der Darstellung von neuartigen funktionalen Materialien basiert auf der Synthese von Foldameren mit charakteristischen Eigenschaften, die eine Kontrolle über Formgebung und Gestaltung der Makromoleküle und derer Aggregate zulassen. Bislang sind gerade größere Foldamerstrukturen definierter Größe und Form meist schwer darstellbar und eine strukturelle Modifizierbarkeit nicht ohne weiteres möglich. Für das Foldamerdesign bietet sich die Verwendung von effizienten Reaktionen an, wie die seit 2002 bekannte Kupfer(I)-katalysierte 1,3-dipolare Azid-Alkin-Cycloaddition, kurz "Klick"-Reaktion genannt. Obwohl diese Reaktion trotz ihres jungen Alters bereits eine Vielzahl von Anwendungen in nahezu allen Bereichen der Chemie gefunden hat, wurde sie bislang nur sehr begrenzt für die Konstruktion von Foldameren eingesetzt.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die hohe Effizienz der Klick-Reaktion in Verbindung mit dem bei der Reaktion entstehenden Triazol-Ring als funktionale Einheit genutzt werden kann, um neuartige heteroaromatische Gerüste für die Konstruktion von diversen (makromolekularen) Verbindungen zu generieren. Hierzu wurden zunächst auf einfache und hochmodulare Weise 2,6-Bis(1-aryl-1,2,3-triazol-4-yl)pyridine (BTPs) dargestellt, die eine neue Klasse von pyridinzentrierten, tridentaten Liganden repräsentieren. Die BTP-Liganden koordinieren an eine Vielzahl von Übergangsmetallionen unter Ausbildung von Metallkomplexen mit interessanten magnetischen und lumineszierenden Eigenschaften. In Reinsubstanz besitzen die BTP-Gerüste eine hufeisenförmige, planare Konformation und eignen sich daher als helikogene Einheiten für die Konstruktion von helikal gefalteten makromolekularen Strukturen. Sie sind responsiv gegenüber Protonierung oder Metallionenkoordination, durch die in eine gestreckte BTP-Geometrie geschaltet wird.

BTP-Strukturen mit angeknüpften Alkylseitenketten bilden an der Flüssig-Fest-Grenzfläche des Graphits über die Selbstorganisation großflächig hochgeordnete Monoschichten aus. Die responsiven BTP-Einheiten lassen sich über den pH-Wert oder Metallionenkoordination schalten und dadurch die adsorbierten Schichten umstrukturieren.

Unter Verwendung der Klick-Reaktion als Kupplungsreaktion wurde eine neue Klasse von responsiven heteroaromatischen oligomeren und polymeren Foldameren generiert. Hierbei führt die Integration von präorganisierten BTP-Einheiten in das Foldamer-Rückgrat zu rigideren Foldamer-Strängen. Die Oligomeren, sogenannte "Klickamere", mit einer Länge von 17 aromatischen Ringen zeigen in polaren Lösungsmitteln ein ausgeprägtes helikales

Faltungsverhalten, wie mit verschiedenen spektroskopischen Methodiken nachgewiesen wurde. Ein aus 17 aromatischen Ringen bestehender Foldamerstrang besitzt eine Responsivität gegenüber Chloridionen, wobei es durch die Wechselwirkung mit diesem *achiralen* Stimulus zu einer Helixinversion kommt.

Die entsprechenden responsiven Polymere liegen in einer stabilen helikalen Konformation in Lösung vor, die bei Zugabe von Metallionen aufbricht und zu der Bildung von koordinativ kreuzverlinkten, stark viskosen Gelen führt.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung

In unserem Alltag taucht der Begriff “Nano“ immer häufiger auf. In Zusammenhang mit Autolacken wird von einem schmutz- und wasserabweisenden Lotuseffekt gesprochen, in Imprägniersprays und Sonnencremes werden aktive Nanopartikel angepriesen. Der Begriff “Nano“ ruft in den Köpfen der Menschen eine positive Assoziation hervor, die für Fortschritt und Innovation steht. So ist es nicht verwunderlich, dass das Präfix bzw. der Namenszusatz Nano der Vermarktung von Produkten wie des Kleinwagens “Tata Nano“ des indischen Automobilherstellers Tata Motors oder des tragbaren Mediaplayers “iPod nano“ von Apple dient, um diese Produkte attraktiv und interessant wirken zu lassen. Doch was verbirgt sich eigentlich hinter dem Begriff Nano und wieso ist die Nanotechnologie so Aufsehen erregend? “*Nanos*“ kommt eigentlich aus dem Griechischen und bedeutet “Zwerg“. Die Nanotechnologie geht auf die winzige Welt der Atome und Moleküle zurück, die sich in der Dimension von Milliardstel Metern, also Nanometern (nm = 10^{-9} m), abspielt. Um sich dieser kleinen Maßstäbe bewusst zu werden: ein Nanometer verhält sich zu einem Meter wie der Durchmesser einer Haselnuss zu dem unseres Erdballs. Das Interesse der Materialwissenschaft, Medizin, Kosmetik, Elektronik sowie Energie- und Umwelttechnik an der Nanotechnologie ist vor allem in der Erkenntnis begründet, dass nanostrukturierte Systeme Eigenschaften besitzen, die mit traditionellen Verfahren nicht erzeugt werden können. Nanostrukturen besitzen im Verhältnis zu ihrem Rauminhalt eine viel größere Oberfläche als die uns bekannten makroskopischen Strukturen und so erklären sich außergewöhnliche Oberflächeneffekte und größeninduzierte Quantisierungseffekte.[1] Dadurch ergeben sich beispielsweise in der Materialwissenschaft vollkommen neue Möglichkeiten, von denen bislang nur geträumt werden konnte. Funktionale Materialien mit herausragenden Eigenschaften wie einer außergewöhnlichen Härte oder elektrischen Leitfähigkeit können so geschaffen werden. Insbesondere vor dem Hintergrund drohender Ressourcen- und Energieknappheit wird das Interesse an dieser Entwicklung verstärkt. Aber wie genau können solche kleinsten Strukturen generiert werden, die mit dem bloßen Auge und auch unter Zuhilfenahme von “normalen“ Mikroskopietechniken nicht erkennbar sind?

Hierzu gibt es zwei Ansätze: der derzeit für konkrete Anwendungen meistverfolgte Weg der Darstellung von kleinsten Strukturen ist das Verkleinerungsprinzip (“Top-Down Approach“, “engineering down“), das als eine Fortsetzung und Erweiterung der Mikrotechnik verstanden werden kann (vgl. Abbildung 1–1).[2] Dieser (physikalischen) Vorgehensweise der Miniaturisierung, die Festkörperphysiker und Elektroingenieure zwingt, mit immer kleineren

Materialbausteinen zu arbeiten, sind jedoch natürliche Grenzen gesetzt. Hier ist als ein besonders wichtiges Beispiel die Photolithographie zu nennen,[3] bei der sich immer mehr die Auffassung durchsetzt, dass eine weiter anhaltende Strukturminiaturisierung von beispielsweise Halbleiterstrukturen mit dem gegenwärtigen Verfahren bald nicht mehr praktikabel sein wird.[4]

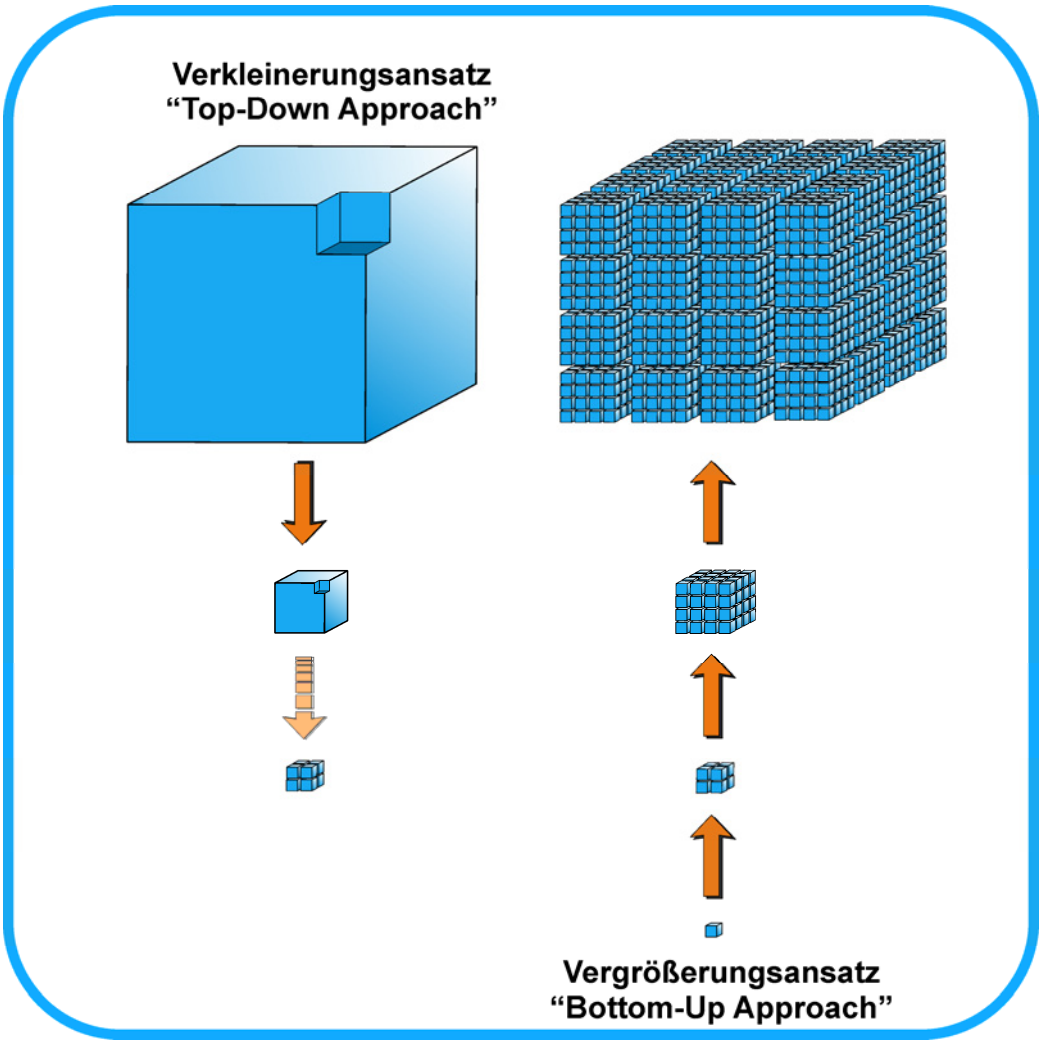


Abbildung 1–1: Illustration der zwei möglichen Ansätze, um Nanostrukturen zu generieren: dem Verkleinerungsansatz (“Top-Down Approach“), bei dem kleinste Strukturen über immer diffizilere Techniken generiert werden, sind natürliche Grenzen gesetzt. Für die Zukunft sehr erfolgversprechend ist der Vergrößerungsansatz (“Bottom-Up Approach“), bei dem von molekularen Strukturen ausgegangen wird, die zu größeren funktionalen Strukturen zusammengesetzt werden.

Eine nun immer mehr in den Fokus rückende, von Chemikern verfolgte Alternative ist der Vergrößerungsansatz (“Bottom-Up Approach“, “engineering up“), bei dem kleinere molekulare Strukturen gezielt zu funktionalen Anordnungen mit eindeutiger Form arrangiert

werden.[2] Hierbei spielt das Prinzip der Selbstorganisation für die Konstruktion von Nanostrukturen und Überstrukturen ähnlich wie in biologischen Systemen eine besondere Rolle.[1,4] Bereits 1959 erkannte der Physik-Nobelpreisträger *Richard Feynman* das große Potential des Vergrößerungsansatzes.[5] In seinem Vortrag „There is Plenty of Room at the Bottom“ beschreibt er visionär die neuen Möglichkeiten und Anwendungen, die sich aus dem Arrangement von Atomen und Molekülen ergeben könnten.

Ein äußerst wichtiger Schritt bei der Entwicklung kleinster Strukturen wurde 1982 mit der Entdeckung der Rastertunnelmikroskopie (und 1986 der Rasterkraftmikroskopie) gemacht, für die *Binning* und *Rohrer* den Nobelpreis erhielten.[6] Mit Hilfe dieser besonderen Mikroskopietechniken können molekulare und atomare Strukturen abgebildet und Vorgänge auf der atomaren Größenskala visualisiert werden. Ebenso wurden große Fortschritte in der makromolekularen und supramolekularen Chemie erzielt, die es ermöglichen, funktionale Strukturen in den kleinsten Dimensionen kontrolliert zu generieren. Hier sind insbesondere *Donald J. Cram*,[7] *Charles Pedersen*[8] und *Jean-Marie Lehn*[9] zu nennen, die 1987 “für die Entwicklung und Verwendung von Molekülen mit spezifischer Wechselwirkung und hoher Selektivität“ den Nobelpreis verliehen bekommen haben. Erst das tiefere Verständnis der in natürlichen (makromolekularen) Verbindungen ablaufenden Prozesse und wirkenden Kräfte erlaubt es, diese zu imitieren und die Erkenntnisse für die Konstruktion von artifiziellen, funktionalen 3-dimensionalen Architekturen zu verwenden. Die Natur stellt beispielsweise Peptide über die hierarchische Organisation her; hier werden Aminosäuren als Monomereinheiten in einer spezifischen Abfolge aneinandergereiht (Primärstruktur), wobei die Art und die Abfolge der Aminosäuren entscheidend für die Art der ausgebildeten Sekundärstrukturen sind. Die hierarchische Selbstorganisation schließlich resultiert in komplexen Überstrukturen (Tertiär- und Quartärstruktur). Beispiele hierfür sind das Hämoglobin, das als reguliertes Protein den Sauerstofftransport im Körper übernimmt, oder Enzyme, die hochselektiv Stoffwechselprozesse katalysieren.

Peptidstränge und allgemein Oligomer- oder Polymerstränge, die definierte 3-dimensionale Strukturen und Konformationen unter gegebenen Bedingungen stabil ausbilden, werden als Foldamere bezeichnet.[10-13] Die Kontrolle über die Struktur ist ein wichtiges Kriterium, das erfüllt werden muss, um funktionale, makromolekulare Strukturen gezielt generieren zu können. Angestrebtes Ziel ist es, die Bildung der Sekundärstruktur kontrollieren, vielleicht sogar vorhersagen und möglicherweise die Selbstorganisation in komplexere Architekturen steuern zu können. Wenngleich die Natur dem Menschen bei der Generierung von komplexen

makromolekularen Architekturen weit voraus ist, hat er dennoch den Vorteil, aus einer nahezu unbegrenzten Anzahl verschiedener Monomerbausteine und Verknüpfungsreaktionen auswählen und diese vielfältig kombinieren zu können. Somit sollte es möglich sein, komplexe molekulare Strukturen für diverse künstliche Funktionen zu erzeugen. Ein viel versprechender Ansatz, um funktionale makromolekulare Strukturen zu realisieren, nutzt helikal faltende Foldamere, in die responsive über externe Stimuli ansteuerbare Gruppen implementiert sind. Über die Integration von beispielsweise photoschaltbaren Azogruppen in das Foldamerrückgrat konnte gezeigt werden, dass die helikale Konformation durch die Einwirkung von Licht entfaltet werden kann.[14-16] Dies ermöglicht potentiell den Zugang zu ansteuerbaren Transportersystemen.

Um Foldamere für eine breite Anzahl von Anwendungsmöglichkeiten als funktionale Moleküle nutzen zu können, ist deren effiziente und modulare Darstellung notwendig. Eine Herangehensweise besteht darin, immer auf dasselbe Foldamerrückgrat zurückzugreifen, so dass die helikalen Foldamere idealerweise nach immer dem gleichen Prinzip unter Ausnutzung *einer* sehr effizienten Kupplungsreaktion dargestellt werden (vgl. Abbildung 1–2). Hierbei ist die Integration von verschiedenen funktionalen Strukturelementen in das Rückgrat möglich. Nach einem Baukastenprinzip werden helikogene Elemente, die die helikale Konformation stabilisieren, mit funktionalen, adressierbaren Strukturelementen kombiniert. Dieser Syntheseplan ermöglicht es, durch Wahl der eingefügten Strukturelemente die Foldamereigenschaften für spezielle Anwendungen maßzuschneidern. Strukturell (und damit synthetisch) erfordert er jedoch nur leichte Änderungen. Um den synthetischen Aufwand zu minimieren und auf das gleiche bekannte Foldamerrückgrat zurückgreifen zu können, sollte eine hocheffiziente Reaktion verwendet werden, die es ermöglicht, die unterschiedlichen Strangelemente unabhängig von der Natur der funktionellen Gruppen miteinander zu verknüpfen. Gleichzeitig muss das bei der Verknüpfung entstehende Strukturelement kommensurabel mit der helikalen Faltung sein oder idealerweise selbst eine helikogene oder responsive Einheit darstellen. Für die Konstruktion von beispielsweise Ionenkanälen in Anlehnung an Gramicidin A[17] könnte die ursprüngliche Helixstruktur so verändert werden, dass unter Nutzung ein und desselben Foldamerrückgrats lineare Bausegmente[18,19] integriert werden, die eine Aufweitung des Helixdurchmessers zur Folge haben und dadurch die Helix (selektiv) passierbar für Ionen machen (vgl. Abbildung 1–2 oben).

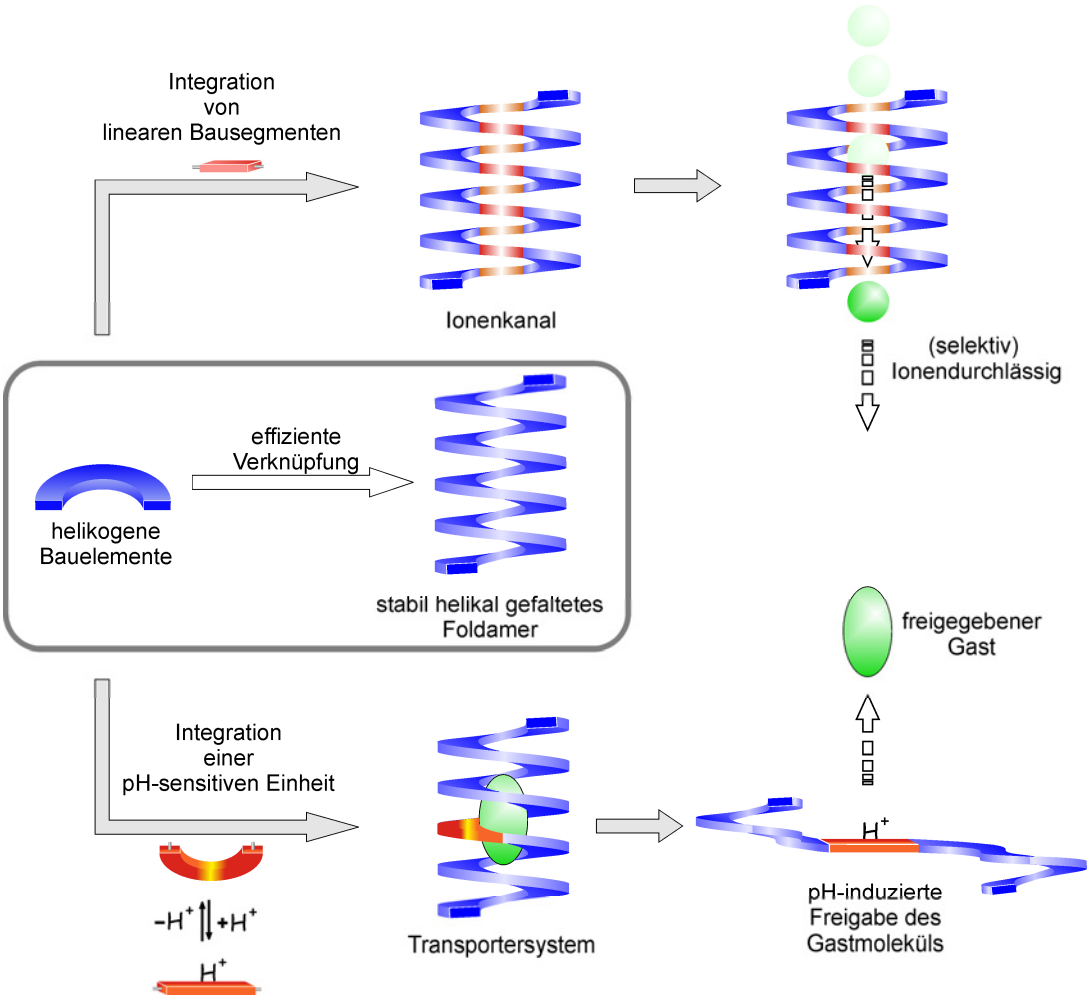


Abbildung 1–2: Die modulare Synthese von Foldameren ermöglicht es auf das gleiche Foldamerrückgrat zurückzugreifen, bedingt durch die Verwendung einer effizienten, gegenüber funktionellen Gruppen toleranten Reaktion ist der Einbau von funktionellen Einheiten und damit die Konstruktion von anpassbaren, funktionalen Foldameren möglich.

Für die Konstruktion von responsiven Foldameren können adressierbare Einheiten in das gleiche Foldamerrückgrat (oder dessen Peripherie) integriert werden. Neben dem angesprochenen nicht-invasiven Stimulus Licht[20,21] ist der pH-Wert als ein in biologischen Systemen natürlich vorkommender Stimulus von besonderem Interesse.[22-24] Beispielsweise kann er die Entfaltung der Foldamerstruktur und dadurch die Freigabe von Wirkstoffen bewirken (vgl. Abbildung 1–2 unten).

Durch die Implementierung von diversen responsiven Einheiten in geeignete Foldamerrückgrate könnten Foldamere zukünftig eine wichtige Rolle in verschiedenen Bereichen der Sensorik,[25-27] Aktuatorik,[22,28] Katalyse oder dem Stofftransport spielen.[29]

Ein Schritt in diese Richtung wird in dieser Arbeit gegangen, in der die Entwicklung sowie modulare Synthese und Charakterisierung einer neuen Klasse von Foldameren beschrieben wird.

1.1 Literaturverzeichnis

[1] H. Weller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1079-1081.

[2] V. Balzani, A. Credi, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3349-3391.

[3] D. Wouters, U. S. Schubert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2480-2495.

[4] D. Philp, J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1155-1196.

[5] *There is Plenty of Room at the Bottom*, Vortrag von F. Feynman, Caltech, URL: http://www.its.caltech.edu/~feynman/plenty.html., **1959**.

[6] G. Binning, H. Rohrer, C. Gerber, E. Weibel, *Phys. Rev. Lett.* **1982**, *49*, 57-61.

[7] D. J. Cram, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 1009-1020.

[8] C. J. Pedersen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 1021-1027.

[9] J. M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 89-112.

[10] S. H. Gellman, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173-180.

[11] *Foldamers: Structure, Properties, and Applications*, (Eds.: S. Hecht, I. Huc), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.

[12] T. Nakano, Y. Okamoto, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 4013-4038.

[13] J. Cornelissen, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, N. Sommerdijk, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 4039-4070.

[14] A. Khan, S. Hecht, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4764-4774.

[15] A. Khan, C. Kaiser, S. Hecht, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1878-1881.

[16] I. Willner, S. Rubin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 367-385.

[17] B. A. Wallace, K. Ravikumar, *Science* **1988**, *241*, 182-187.

[18] A. Petitjean, L. A. Cuccia, J.-M. Lehn, H. Nierengarten, M. Schmutz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1195-1198.

[19] L. A. Cuccia, J.-M. Lehn, J.-C. Homo, M. Schmutz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 233-237.

[20] G. A. Woolley, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 486-493.

[21] O. Pieroni, A. Fissi, N. Angelini, F. Lenci, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 9-17.

[22] M. Barboiu, J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2002**, *99*, 5201-5206.

[23] M. Barboiu, G. Vaughan, N. Kyritsakas, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 763-769.

[24] R. B. Prince, T. Okada, J. S. Moore, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 233-236.

[25] E. Yashima, K. Maeda, *Macromolecules* **2008**, *41*, 3-12.

[26] K. Maeda, E. Yashima, *Top. Curr. Chem.* **2006**, *265*, 47-88.

[27] E. Yashima, K. Maeda, T. Nishimura, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 42-51.

[28] D. W. Urry, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 819-841.

[29] E. Yashima, K. Maeda, in *Foldamers: Structure, Properties, and Applications* (Eds.: Hecht S., I. Huc), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, pp. 331-366.

2 Allgemeiner Teil

2.1 Foldamere und helikale Strukturen

Die Fähigkeit der Peptide in der Natur komplexe biologische Aufgaben und Funktionen zu erfüllen, basiert auf der stabilen Faltung in definierte Sekundär- und komplexe Tertiärstrukturen. Durch diese spezielle räumliche Struktur sind beispielsweise Enzyme im Stande, als Katalysatoren agieren zu können und in zum Teil komplexen Systemen Bindungen hochselektiv und effizient zu spalten oder zu knüpfen. Andere Beispiele für Peptide mit beeindruckenden Fähigkeiten sind mechanisch stark belastbare Kollagenfasern. Ihre hohe Zugfestigkeit basiert auf drei ineinander gewundenen helikalen Peptidketten, die eine rechtsgängige Superhelix ausbilden (Abbildung 2–1).[1,2] Das Bakterium *Rhodopseudomonas Acidophila* gewinnt seine Energie über die Photosynthese von Licht. Der lichtsammelnde Komplex besteht aus helikalen Peptidsträngen, die die Bakteriochlorophylleinheiten auf eindrucksvolle Art und Weise räumlich anordnen und fixieren. Diese besondere räumliche Anordnung ermöglicht es dem Bakterium, effizient über das Sonnenspektrum zu absorbieren und die Licht-Energie für die anschließende Photosynthese zu bündeln.[3] Gramicidin A ist der bekannteste Vertreter der β-helikalen Konformationen.[4] Das Pentadecapeptid besteht aus einem Rückgrat aus alternierenden D- und L-α-Aminosäuren, die hydrophobe Seitenketten tragen und eine alternierende Stereochemie aufweisen.[5,6] Aufgrund von Wasserstoffbrückenbindungen bilden sich beständige β-helikale Konformationen aus, die sich in Lipid-Doppelmembranen von Zellen einlagern können und den selektiven Ionentransport durch die Membran ermöglichen.

Die Natur wählt für die Darstellung von Peptiden erstaunlicherweise aus einem recht kleinen Pool bestehend aus nur 21 Aminosäuren aus, von denen zudem die 20 chiralen Aminosäuren auf die L-Konfiguration beschränkt sind. Dennoch verfügt sie eine unüberschaubare Anzahl an peptidischen Makromolekülen die auf der Primärstruktur basierend definierte sekundäre, tertiäre oder quartäre Strukturen einnehmen und durch dieses Strukturgerüst komplexe Funktionen elegant erfüllen können.

Ein weiteres faszinierendes Beispiel für natürliche helikale Architekturen, wenngleich auch nicht peptidischer Natur, stellt die schraubenförmige Doppelstranghelix Desoxyribonukleinsäure, kurz DNS genannt, dar. Seit Jahrtausenden sichert sie die komplizierte Speicherung und Weitergabe genetischer Daten zuverlässig. Über die Art und

Abfolge der Basen in der DNS werden Informationen gespeichert und über diesen Memoryeffekt die Vererbung genetischer Informationen ermöglicht.[7]

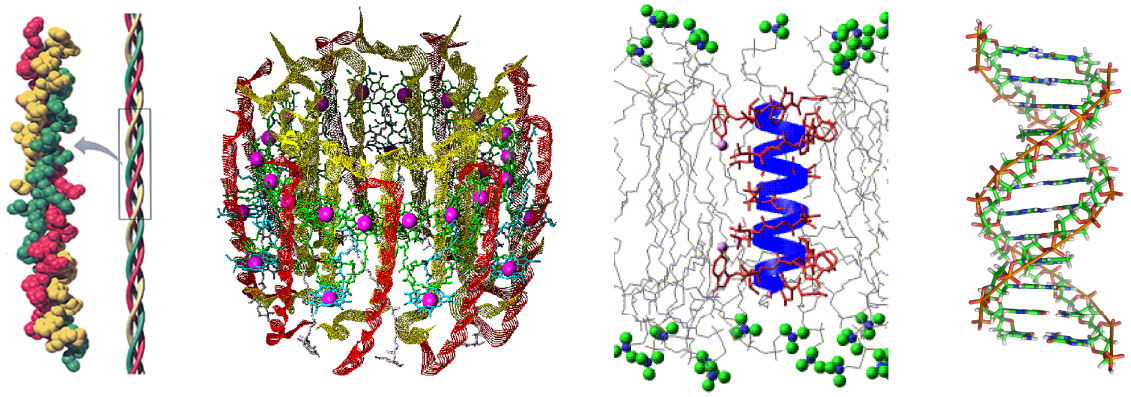


Abbildung 2–1: Wichtige aus der Natur bekannte helikale Motive (von links nach rechts): Kollagenfaser, lichtsammelnder Komplex in dem Bakterium *Rhodopseudomonas Acidophila*, der Ionenkanal Gramicidin A und ein DNS-Doppelstrang.

Fasziniert von dem beeindruckenden Potential hierarchischer Strukturen, versucht der Mensch derartige Architekturen nachzuahmen und künstlich herzustellen, um neue für ihn nützliche funktionale Materialien zu generieren. Die Aktivität eines Proteins hängt gewöhnlich von dem spezifischen Faltungsmuster ab, weshalb sich Studien intensiv mit der Thematik der Struktur-Eigenschaftsbeziehung auseinandersetzen. Für *Gellman* stellen Peptide, aber auch die RNS und DNS, die Prototypen für Foldamere dar, die er 1998 in seinem Manifest "Foldamers" als polymere (und auch oligomere) Strukturen definierte, die eine starke Tendenz zeigen, eine spezifische, kompakte Konformation einzunehmen. [8] Währenddessen begrenzen *Moore* und Mitarbeiter in ihrem Übersichtsartikel von 2001 den Begriff Foldamer auf Oligomere, die durch eine Vielzahl von nicht-kovalenten Wechselwirkungen zwischen nicht-benachbarten Monomer-Einheiten stabilisiert werden.[9] Unterschieden wird zwischen Einzelstrang- und Multistrang-Foldameren.

Um die komplexen Funktionen der Peptide nachahmen zu können, müssen die Kräfte und Wechselwirkungen, die zu der Ausbildung von stabilen Sekundär- und Tertiärstrukturen führen, verstanden werden. Ein in der Natur vorkommendes wichtiges Strukturelement der Sekundärstrukturen sind helikale Architekturen, die Thema dieser Arbeit sind. Prinzipiell lassen sich die Triebkräfte der helikalen Faltung in attraktive (gerichtete und ungerichtete) sowie repulsive Kräfte bzw. Wechselwirkungen einteilen, häufig liegt jedoch ein Zusammenspiel von diesen vor. Dies soll folgend anhand der helikalen Faltung von Peptiden erläutert werden.

Proteine bestehen aus Peptidsträngen, deren Bausteine, die Aminosäuren, über Amidbindungen aneinander gefügt sind. Die Amidbindungen liegen in einer *anti*-Konformation vor, was eine gewisse Steifheit des Rückgrats bedingt und die Freiheitsgrade des Peptidstrangs einschränkt. Entscheidend für die Ausbildung natürlicher Konformationen wie α-Helix,[10] β-Faltblattstruktur oder β-Strang[11] ist die Art der im Peptidstrang vorliegenden Aminosäuren (sowie deren Chiralität). Da diese als Wasserstoffbrücken-Donoren und -Akzeptoren agieren, bestimmen sie, welche gerichteten H-Brückenbindungen sich dominierend auf die Sekundärstrukturbildung auswirken. In amphiphilen Systemen hat zudem die Wechselwirkung mit der Umgebung wesentlichen Einfluss auf die ausgebildete Struktur.[12] Die sterischen und elektronischen Wechselwirkungen der Seitenketten der Aminosäuren (repulsive Kräfte) haben einen restriktierenden Einfluss, wobei hier auch die Chiralität der Aminosäuren ausschlaggebend ist. Aus dem Zusammenwirken der H-Brücken, der sterischen und hydrophoben Wechselwirkungen sowie der ingeschränkten Freiheitsgrade bedingt durch die Steifheit der Amidbindungen, ergibt sich die spezifische Sekundärstruktur des Peptidstranges. Diese Wechselwirkungen werden beispielsweise von *Gellman*[8,13] und *Seebach*[14,15] gezielt eingesetzt, um die Konformation von artifiziellen β-Peptid-Foldameren zu steuern.

Im Folgenden sollen weitere Beispiele für artifizielle helikale Architekturen sowie zusätzliche Kräfte und Wechselwirkungen, die in diesen wirken können, beschrieben werden.

Moore und Mitarbeiter stellten 1997 einen artifiziellen Foldamerstrang mit einem Oligo(*m*-phenylenethinylen)-Rückgrat dar, der aufgrund seiner Amphiphilie durch solvophob wirkende Kräfte eine helikale Konformation einnimmt (Abbildung 2–2, A)).[16] Darauf aufbauend wurden zahlreiche weitere Foldamerstränge geschaffen, die die solvophobe Triebkraft für die helikale Faltung nutzen.[12,17-20] Hierbei ist anzumerken, dass die ausgebildete helikale Struktur zusätzlich durch intramolekulare π,π–Wechselwirkungen der gestapelten (hetero)aromatischen Ringe stabilisiert wird. In modifizierten (*m*-Phenylenethinylen)en mit Cyanofunktionalitäten nutzen *Moore* und Mitarbeiter den solvophoben Effekt in Kombination mit der Koordination des Oligomerrückgrats an Silber(I)-Ionen als Triebkraft für die helikale Faltung (Abbildung 2–2, B)).[21]

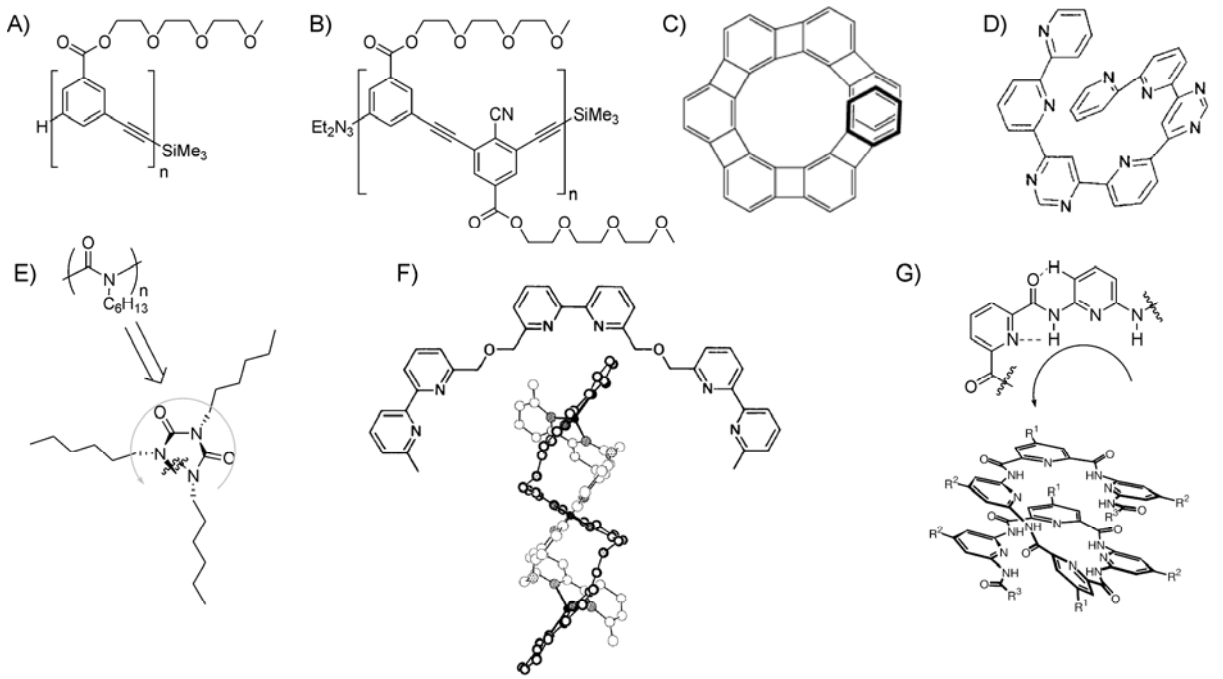


Abbildung 2–2: Verschiedene helikal faltende Oligomer- und Polymerrückgratstrukturen.

Eine besondere Klasse der helikalen Strukturen stellen die seit den sechziger Jahren bekannten Helicene dar, deren Rückgrat aus *ortho*-anellierten aromatischen Ringsystemen besteht (Abbildung 2–2, C)).[A, 22] Helicene besitzen ein derart rigides Rückgrat, dass eine helikale Konformation erzwungen wird, wobei die sterische Wechselwirkung der H-Atome der endständigen Ringe (repulsive Wechselwirkungen) die Abweichung von der planaren in die helikale Konformation bewirken. Neuere Arbeiten über helikale [n]Phenylene sind von der Arbeitsgruppe *Vollhardt* 2002 erschienen.[23]

Helikale polymere Isocyanate wurden von *Chen* et al.[24] und *Green* et al.[25] beschrieben. Sie besitzen ein steifes Rückgrat aufgrund des partiellen (planaren) Doppelbindungscharakters der Amidbindungen (Abbildung 2–2, E)). Die so erzwungene planare Geometrie geht durch die sterische Wechselwirkung des gekrümmten Rückgrats in eine helikale Konformation über.

Als Beispiele in denen primär die repulsiven Wechselwirkungen im Foldamer-Rückgrat zu einer helikalen Faltung führen, lassen sich die Oligomerstränge aufbauend auf 2,2'-Bipyridin und anderen Aza-Aromaten von *Lehn* und Mitarbeitern nennen, in denen die Abstoßung der einsamen Elektronenpaare der Stickstoffatome die Freiheitsgrade des Oligomerrückgrats so stark einschränken, dass eine stabile helikale Konformation resultiert (Abbildung 2–2, D)).[26]

[A] Wenngleich *Moore* die Helicene nicht zu den Foldameren zählt,[9] werden sie in der Literatur trotzdem häufig als Foldamere bezeichnet und sollen hier genannt werden.

Weiterhin stabilisieren intramolekulare π,π –Wechselwirkungen der gestapelten Heteroaromaten die Sekundärstruktur.

Helikale Strukturen, die auf die Koordination von Oligomersträngen an Metallionen zurückgehen, sogenannte Helikate, wurden 1987 erstmals von der Arbeitsgruppe *Lehn* beschrieben (Abbildung 2–2, F)).[27] Hierbei koordinieren Bipyridineinheiten des Oligomerenrückgrats an Kupfer(I)ionen, worauf es zu der Ausbildung von Doppel- und Tripel-Helices mit den Metallionen im Inneren der Helices kommt. Zu dieser Thematik sind zahlreiche Arbeiten erschienen, die in der Literatur umfangreich diskutiert werden.[28-30]

In Analogie kann auch die Koordination an Anionen die Ausbildung von helikalen Strukturen bewirken.[31-34] *Lehn* und Mitarbeiter beschrieben 2000 Oligopyridinamide deren helikale Konformation primär auf attraktiven Wasserstoffbrückenbindungen und repulsiven Dipol-Dipol-Wechselwirkungen beruht (Abbildung 2–2, G)).[35,36] Die Oligomere bestehen aus alternierenden Pyridin-2,6-diamin- und Pyridin-2,6-dicarbonsäure-Einheiten. Die Vorzugskonformation für die Helixbildung entlang der Amidbindungen wird durch intramolekulare Wechselwirkung der Amidprotonen mit den Pyridin-Stickstoffatomen erreicht. Aufgrund des aromatischen Oligomergerüstes kommt es auch hier zu stabilisierenden intramolekularen π,π –Wechselwirkungen der gestapelten Heteroaromaten. Mit diversen Arylamiden wurden von *Huc*[37], *Gong*[38,39] und *Li*[40]eine Vielzahl weiterer helikal gefalteter Foldamere konstruiert.

Zusammenfassend lässt sich abschließen, dass die gezielte Nutzung ausgewählter Kräfte und Wechselwirkungen in artifiziellen Foldamerrückgraten zu der Einnahme von lokal kurvenförmigen Konformationen führt, die dann in einer helikalen Sekundärstruktur resultiert.[8] Statt eines ungeordneten Knäuels werden somit kompakte, helikale Konformationen gebildet. Für diese Arbeit in besonderem Maße wichtige Triebkräfte der helikalen Faltung werden in Abschnitt 2.1.3 ausführlich beschrieben.

2.1.1 Helixdrehsinn helikaler Strukturen

Bei helikalen Strukturen handelt es sich um Molekülketten, die, anschaulich gesprochen, um eine zentrale Achse gewunden sind. Hierbei kann der Strang entweder rechts- oder links herum gewunden sein, besitzt also einen Drehsinn. Zwei Stränge mit unterschiedlichem Drehsinn lassen sich nicht in Deckung bringen, verhalten sich also wie Enantiomere zueinander. Ohne eine chirale Information liegt ein 1:1-Gemisch aus linkshändigen *M*- und rechtshändigen *P*-helikalen Konformationen gleicher Energie vor, d.h. keine bestimmte

Händigkeit wird bevorzugt gebildet. Je nachdem wie hoch die Inversionsbarriere zwischen der links- und rechtsdrehenden Helix ist, wie leicht also der helikale Drehsinn invertieren kann, wird zwischen dynamischen (flexiblen) und statischen (starren) Helices unterschieden.[41] Bei hohen Inversionsbarrieren können rechts- und linksdrehende Helices sich schwer oder gar nicht ineinander umwandeln. Sie liegen so beständig vor, dass teilweise eine Isolierung möglich ist. Bei geringer Inversionsbarriere wandeln sich die Helizitäten schnell ineinander um. Wie hoch die Inversionsbarriere ist, hängt von den Faktoren ab, die die Helix stabilisieren oder fixieren. Beispielsweise können stark repulsive Kräfte, wie die Abstoßung von sterisch anspruchsvollen Seitengruppen in Poly(triphenylmethylmetacrylat), Polychloral oder Polyisocyaniden, so stark sein, dass eine Helixinversion nicht beobachtet wird und man von statischen Polymerhelices spricht.[42-45]

Um eine Helixhändigkeit vermehrt zu populieren, bedarf es einer chiralen Information, häufig spricht man auch von einem chiralen Stimulus. Durch diesen wird der enantiomere Zustand des Helixdrehsinns in einen diastereomeren Zustand überführt, was eine energetische Diskriminierung zur Folge hat. Vermehrt populiert wird der energieärmere helikale Zustand (Abbildung 2–3).[43].

In Abhängigkeit von der Effektivität des Chiralitätstransfers und den genauen strukturellen Gegebenheiten des Strangs, ergibt sich die Höhe der energetischen Diskriminierung der beiden *M*- und *P*-Zustände $\Delta\Delta G_{P-M}$ wie in Abbildung 2–3 anhand eines *m*-Phenylenethinylen-Oligomers gezeigt ist.[20] Je größer der Energieunterschied zwischen beiden Helices ist, desto stärker verschiebt sich das Gleichgewicht hin zu der Population der energieärmeren Helix.[B]

[B] Vorrausgesetzt es liegt eine dynamisch helikale Struktur vor, die eine Umorganisation der Helix zulässt.

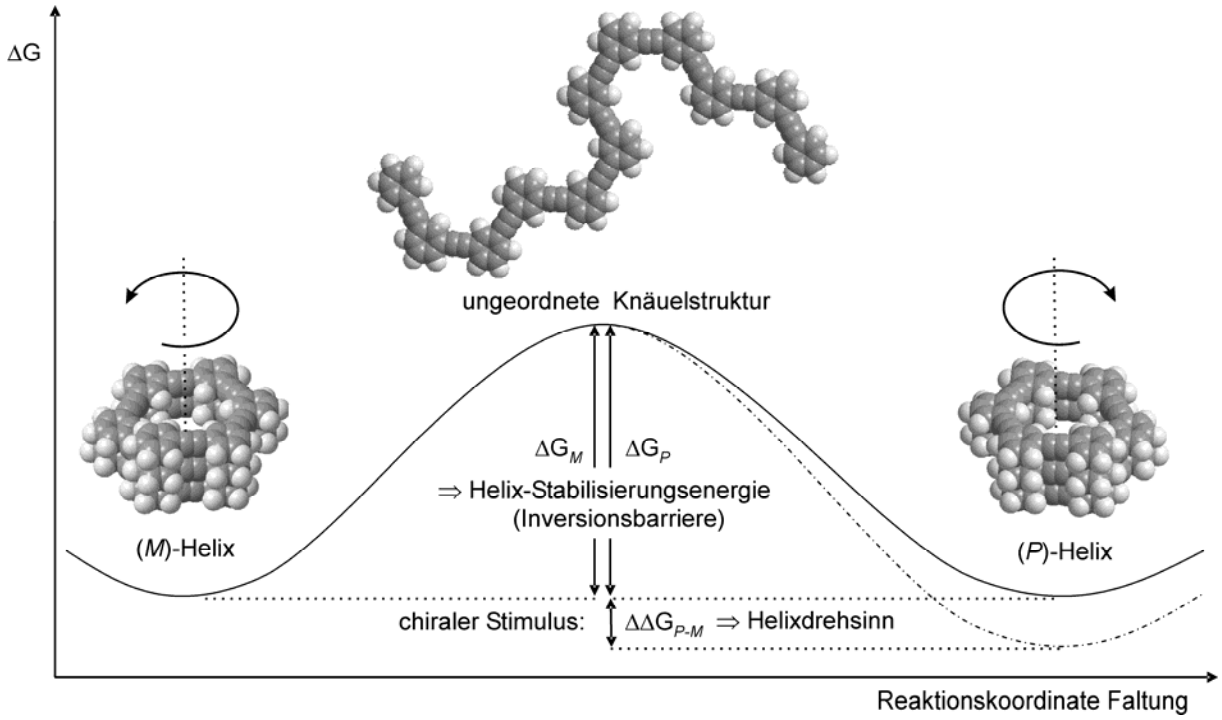


Abbildung 2–3: Illustration der Ausbildung des Helixdrehsinns anhand des Oligo(*m*-phenylenethinylen)s. Chirale Stimuli führen zu der Diskriminierung zwischen *M*- und *P*-Helix.

Dieser Überschuss an helikaler Chiralität, also an Helixhändigkeit, kann mit Hilfe des Circulardichroismus gemessen werden (siehe Abschnitt 2.1.2 „Untersuchungsmethoden des helikalen Faltungsverhaltens“).[46,47]

Ein chiraler Stimulus kann entweder dauerhaft an das Polymer- oder Oligomerrückgrat gebunden sein oder als Gastmolekül mit der Helix wechselwirken.[20,48-50] *Moore* und Mitarbeiter zeigten dies sehr anschaulich anhand von Oligo(*m*-phenylenethinylen)en. Zum einen integrierten sie den chiralen Informationsträger in Form von chiralen Binaphtholgruppen in die Mitte oder das Ende des Oligomerrückgrats, wobei der Chiralitätstransfer auf das Oligomerrückgrat des mittig eingefügten Stimulus effektiver war (Abbildung 2–4, A) und B)).[51] Zum anderen verwendeten sie chirale Seitenketten, die die chirale Information auf das achirale *m*-Phenylenethinylen-Oligomerrückgrat übertragen. Letzteres kann den Vorteil haben, die Foldamerstruktur nur geringfügig und nicht das ganze Oligomerrückgrat ändern zu müssen. Es wurden beispielsweise verschiedene Oligo(*m*-phenylenethinylen)e generiert, die chirale polare Oligo(ethylenglycol)- oder unpolare Alkylketten tragen (Abbildung 2–4, C) und D)).[52,53]

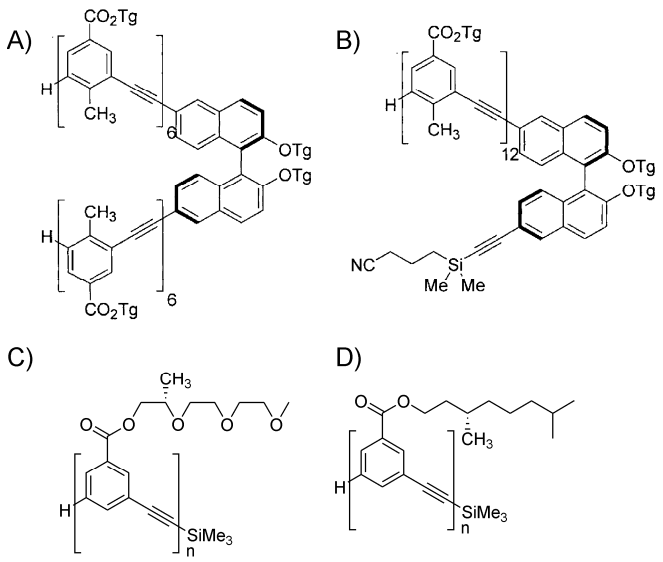


Abbildung 2–4: Chirale Informationsträger integriert in Oligo(*m*-phenylenethinylen)en. A) chirale Binaphtholgruppen mittig des Strangs; B) chirale Binaphtholgruppen am Terminus des Strangs; C) angeknüpfte chirale polare Glymeketten; D) angeknüpfte chirale unpolare Alkylketten.

Moore und Mitarbeiter verwendeten aber auch chirale Gäste wie Monoterpene, um den Helixdrehsinn von Oligo(*m*-phenylenethinylen)en zu bestimmen (Abbildung 2–5).[54] Die chiralen Monoterpene lagern sich in den inneren Hohlraum der Foldamere ein und bilden 1:1 Einlagerungs-Komplexe mit diesen aus. Aufgrund des Erkennungsprozesses kommt es zum Chiralitätstransfer von dem chiralen Gast auf die vorliegenden Helices. Da sich die nun vorliegenden diastereomeren Zustände energetisch unterscheiden, wird die energieärmere Helixhändigkeit vermehrt populiert. Durch die Wechselwirkung des Oligo(*m*-phenylenethinylen)s mit (–)-α -Pinen ergibt sich die rote gezeigte CD-Kurve. Wird das andere Enantiomer des chiralen Gastes zur Wechselwirkung mit der Helix gebracht, so kommt es zur Inversion des Helixdrehsinns (hier also (+)-α -Pinen, blaue CD-Kurve). Diese Inversion kann mit Hilfe der CD-Spektroskopie sehr gut verfolgt werden, bei der das jeweilige Spiegelbild erhalten wird. Ohne chirale Information dagegen liegt eine Null-Linie im CD-Spektrum vor (grüne Kurve), da ohne den Überschuss einer Helix-Händigkeit (es liegt ein 1:1-Gemisch der M- und P-Helix vor) kein CD-Signal auftritt.

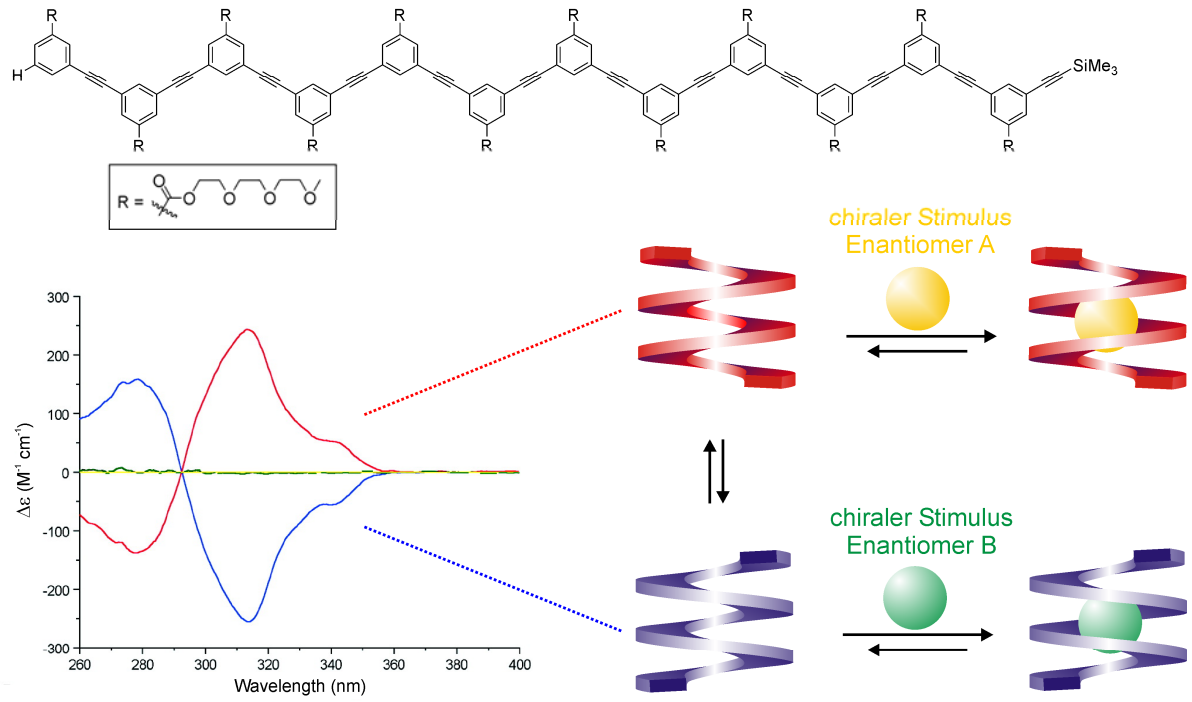


Abbildung 2–5: Der Helixdrehsinn von Oligo(*m*-phenylenethinylen)en kann durch Wechselwirkungen mit einem chiralen Gast kontrolliert werden. Das Vorliegen einer rechts- oder linksdrehenden Helix sowie die Helixinversion lassen sich mit Hilfe der CD-Spektroskopie verfolgen.[54]

Für andere bemerkenswerte Beispiele des Chiralitätstransfers durch Einschließen von chiralen Gastmolekülen im Inneren von achiralen Foldamerrückgraten sei auf die Literatur verwiesen.[55-59] Im Folgenden sollen weitere interessante Beispiele der chiralen Induktion bei helikalen Foldameren genannt werden.

Die Gruppe von *Green* konnte zeigen, dass der Drehsinn von helikalen Poly(alkylisocyanaten) äußerst sensitiv ist gegenüber schwachen chiralen Einflüssen.[25] Hier reichte es aus, in den Alkylketten jeder Wiederholungseinheit ein Chiralitätszentrum durch den Austausch eines Protons gegen ein Deuteriumatom zu integrieren, um über den Isotopeneffekt einen Überschuss der P-Helix gegenüber der M-Helix von 67 : 33 (in Hexan, 27 °C) zu erzielen (Abbildung 2–6, A) und B)).[60] Erklären lässt sich diese Beobachtung der Verstärkung des schwachen Stimulus über den Effekt der Kooperativität, der in dem Polymer stark ausgeprägt ist.

Huc und Mitarbeiter synthetisierten ein Oligomer bestehend aus 8-Amino-2-quinolincarbonylsäure, an das an das eine Ende das chirale *R*-Phenethylamin angebunden ist (Abbildung 2–6, C)). Während in Lösung wie mit Hilfe der ^{1}H-NMR-Spektroskopie belegt wurde, ein Diastereomerenüberschuss von 82 % vorliegt, scheint es während des

Kristallisationsprozesses zu einer Helixinversion zu kommen, da im Kristall ein 1:1 Diastereomerengemisch vorgefunden wird.[61] Dieses Beispiel verdeutlicht, dass die im Kristall mit Hilfe der Röntgenkristallstrukturanalyse vorgefundenen Gegebenheiten keinesfalls ohne weiteres auf die in der Lösung vorliegenden Verhältnisse übertragen werden können (und *vice versa*).

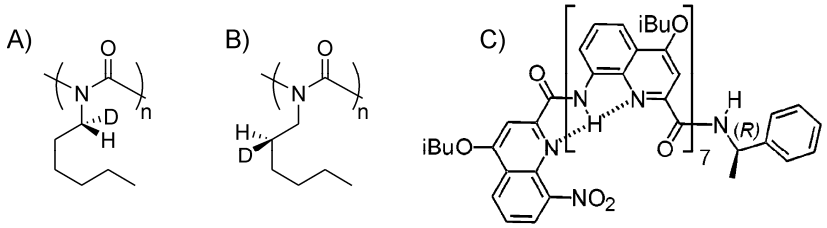


Abbildung 2–6: A), B) Poly(alkylisocyanat)-Stränge mit chiralen Alkylketten (Deuteriumatom-Substituenten);[25] C) Chirales Oligomer mit einem 8-Amino-2-quinolincarbonylsäure-Rückgrat.[61]

Zum Schluss sei auf ein sehr beeindruckendes Resultat von *Feringa* und Mitarbeitern hingewiesen. Sie generierten helikale Polymerstränge, deren Drehsinn sich durch Licht oder Wärme invertieren lässt (Abbildung 2–7).[62] Hierzu knüpften sie einen ansteuerbaren chiralen molekularen Schalter an das Ende von Poly-(n)-hexylisocyanat. Über die externen Stimuli Licht bzw. Wärme wird die Konformation des molekularen Schalters, eines sterisch überladenen tetrasubstituierten Olefins, geschaltet, der dann seine chirale Information von der molekularen Ebene auf die makromolekulare Ebene des helikalen Polymers überträgt und dort zu der Helixinversion führt.

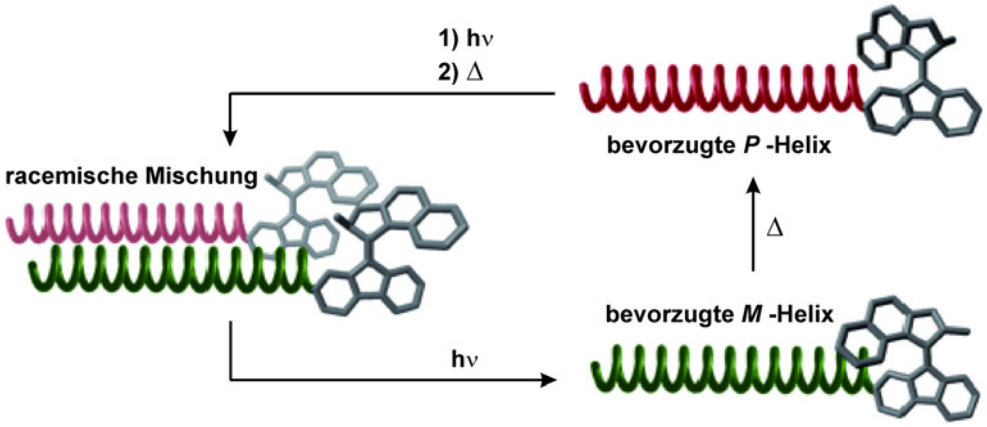


Abbildung 2–7: Ein über Licht und Wärme ansteuerbarer molekularer Motor, der den Helixdrehsinn des angebundenen Polymers kontrolliert.[62]

2.1.2 Untersuchungsmethoden des helikalen Faltungsverhaltens

Eine äußerst nützliche Methode, um das helikale Faltungsverhalten von Foldameren in Lösung zu untersuchen, ist die Circulardichroismus-Spektroskopie (CD-Spektroskopie) auf die auch schon im Abschnitt 2.1.1 eingegangen wurde. In Abbildung 2–5 sind die CD-Kurven von Oligo(*m*-phenylenethinylen)en abgebildet, denen die chirale Information durch Wechselwirkung mit chiralen Gästen induziert wird. Bei einer vorliegenden Helixstruktur fällt der dem CD-Signal zugrunde liegende Cotton-Effekt umso größer aus, je stärker eine helikale Konformation mit einem Drehsinn populiert wird. Bei der Größe des Cotton-Effekts fließen also die Faktoren ein, wie stark die helikalen Strukturen gegenüber der Knäuel-Struktur bevorzugt gebildet werden und wie groß der Überschuss einer Helixhändigkeit gegenüber der anderen ist, wobei letztere von dem energetischen Unterschied der beiden Händigkeiten abhängt (und der Möglichkeit der Helixinversion). Eine Veränderung der Helixstruktur führt zu stark unterschiedlichen CD-Spektren, da die Excitonenkopplung (Davydov-Splitting) von dem Winkel zwischen den Übergangsdipolmomenten der Monomereinheiten abhängt.

Weitere häufig (in Kombination) genutzte Methoden, um das Vorliegen einer helikalen Konformation nachzuweisen und zu untersuchen, sind neben der CD-Spektroskopie NMR-Untersuchungen, UV/vis- und Fluoreszenzspektroskopie. Wenn Kristalle geeigneter Qualität gewonnen werden können, stellt die Röntgenkristallstrukturuntersuchung natürlich die Untersuchungsmethode der Wahl dar, um detaillierte Informationen über die Struktur zu erhalten – wenngleich auch nur im kristallinen Festkörper.

Bei dem Übergang von einer ungeordneten Knäuel-Struktur in eine kompakte helikale Struktur kommt es durch die Stapelung von aromatischen Ringen im Rückgrat und der damit verbundenen Abschirmung im Magnetfeld zu einer Hochfeldverschiebung der aromatischen Protonensignale im NMR-Spektrum. Auch 2D-NOE NMR-Untersuchungen, bei der die Kopplung der Protonen über den Raum betrachtet wird, können Aufschluss über die relative räumliche Anordnung von Protonen und damit die 3-dimensionale Struktur geben.[26] Im UV/vis-Spektrum kann mit zunehmender helikaler Faltung der Effekt des Hypochromismus beobachtet werden, also die Reduktion der Absorption. Dieser Effekt wird auch in Biomolekülen wie der DNS oder RNS beobachtet[63,64] und hängt stark von der Distanz (Distanz skaliert mit r^{-3})[16] und der relativen Orientierung der Chromophore zueinander ab. Zum anderen erfolgt eine bathochrome oder hypsochrome Verschiebung des Absorptionsmaximums je nach Orientierung der Monomereinheiten (H- bzw. J-Aggregat-

artig). In der Fluoreszenz kommt es zu einer (Pseudo-)Excimerenemission die sich in einer Rotverschiebung, Verbreiterung und Abnahme der Fluoreszenz äußert.[17,65,66] Um auszuschließen, dass es sich bei den beobachteten Phänomenen nicht um intermolekulare Interaktionen wie beispielsweise Aggregation handelt, sondern um intramolekulare Wechselwirkung innerhalb der Helix, müssen die beobachteten Effekte stets konzentrationsabhängig gemessen werden, um mit Hilfe von Verdünnungsreihen die Gültigkeit des Lambert-Beerschen Gesetzes zu überprüfen.

2.1.3 Diskussion ausgewählter Triebkräfte der helikalen Faltung

2.1.3.1 Die solvophobe Triebkraft der helikalen Faltung

Bei vielen in der Natur vorkommenden Polymeren stellt der hydrophobe Effekt eine der zentralen Triebkräfte für den (kooperativen) Übergang von dem ungeordneten Zustand des Knäuels in geordnete Strukturen dar wie beispielsweise in Peptiden die α-Helix[67] oder das β-Faltblatt.[12] Die Natur nutzt den ungerichteten hydrophoben Effekt in Biomakromolekülen, um deren Faltung in eine helikale Konformation zu bewirken und diese zu stabilisieren. Inspiriert von der Natur wird auch in artifiziellen Makromolekülen die Amphiphilie als (unterstützende) Triebkraft in das Rückgrat von Foldameren implementiert, um stabil helikal gefaltete Strukturen unter Ausnutzung des solvophoben Effektes zu generieren. Die Stabilität der solvophob getriebenen helikalen Faltung hängt von der Amphiphilie des Systems und von der Polarität seiner Umgebung (dem Lösungsmittel) ab. In einem stark polaren Lösungsmittel zeigen die polaren Molekülkompartimente des Oligomerenstranges entsprechend der Polarität in die polare Umgebung, während sich die unpolaren Teile möglichst effektiv von dieser Umgebung abschirmen. Diese Ausrichtung und Abschirmung kann bei entsprechender Geometrie des Stranges eine helikale Faltung zur Folge haben. Beispielsweise wird dieser Effekt von *Moore* und Mitarbeitern beeindruckend an artifiziellen amphiphilen Oligo(*m*-phenylenethinylen)en demonstriert, bei denen es in Acetonitril (Dielektrizitätskonstante ε =37,5 bei 25 °C) zu der solvophob getriebenen Faltung in eine helikale Konformation kommt (Abbildung 2–8).[20] Dabei zeigen die polaren Triethylenglycol-Seitenketten in die polare Umgebung und interagieren mit dieser maximal, während das unpolare Rückgrat sich effizient abschirmt und durch die Einnahme einer helikalen Konformation die Aromaten-Aromaten-Kontakte maximiert.[16] Da der Effekt grundsätzlich auf der Polarität des Lösungsmittels und der solvophoben Wechselwirkung beruht, wird er als solvophober Effekt bezeichnet.[68]

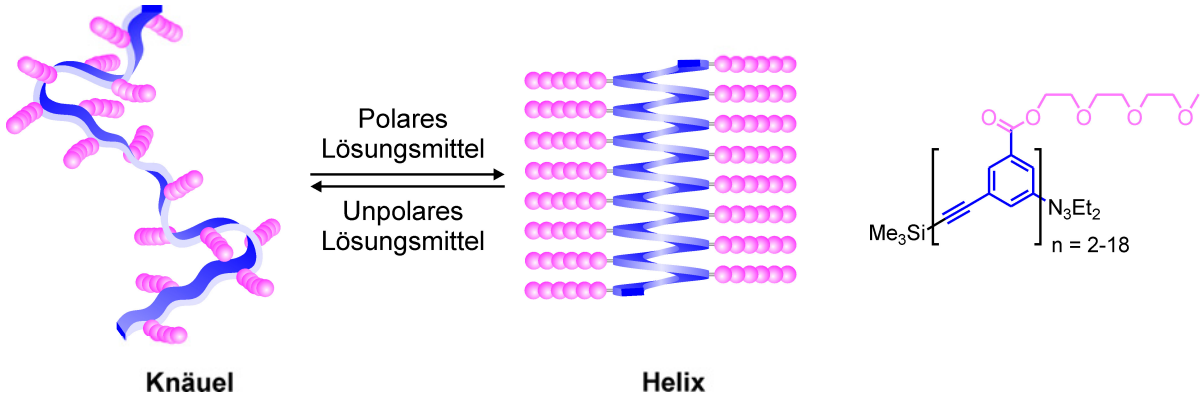


Abbildung 2–8: Der solvophobe Effekt als Triebkraft der helikalen Faltung (am Beispiel von *m*-Phenylenethinylen-Oligomeren).

Bei einer Umkehr der Amphiphilie des Systems durch die Verwendung von unpolaren Alkylseitenketten an dem Oligo(*m*-phenylenethinylen)-Rückgrat kommt es entsprechend in unpolaren Lösungsmitteln zu einer helikalen Faltung.[53]

2.1.3.2 Rigide Bauelemente: das 2,2´-Bipyridinmotiv von Lehn

Ein innovativer Ansatz, um stabile helikale Strukturen zu generieren, wurde von *Lehn* und Mitarbeitern entwickelt. Die Autoren setzten die Oligomerrückgrate aus heteroaromatischen Bauelementen zusammen, die bedingt durch elektronische Wechselwirkungen eine vororganisierte Struktur aufweisen. Durch entsprechende Kombinationen der „steifen" Bausteine konnten so verschiedenste stabile helikale Strukturen generiert werden. Dieser Ansatz wird als „helikale Faltung durch Präorganisation" bezeichnet. *Lehn*s Arbeiten gehen auf die Eigenschaft von 2,2´-Bipyridin zurück, eine transoide Konformation aufgrund der elektronischen und sterischen Gegebenheiten einzunehmen (Abbildung 2–9).[26] Die *transoide* Konformation liegt als die bevorzugte Konformation vor, da sie durch Wasserstoffbrücken und die *anti*-parallele Anordnung der Dipolmomente stabilisiert wird. Währenddessen wird die *cisoide* Konformation durch die Abstoßung der freien Elektronenpaare an den Stickstoffatomen sowie die sterische Hinderung der *ortho*-Protonen stark destabilisiert. Die Stabilisierungsenergie der *transoiden* Konformation wurde 1996 von *Howard* mit Hilfe von DFT-Rechnungen zu 5.6 kcal/mol bestimmt.[69]

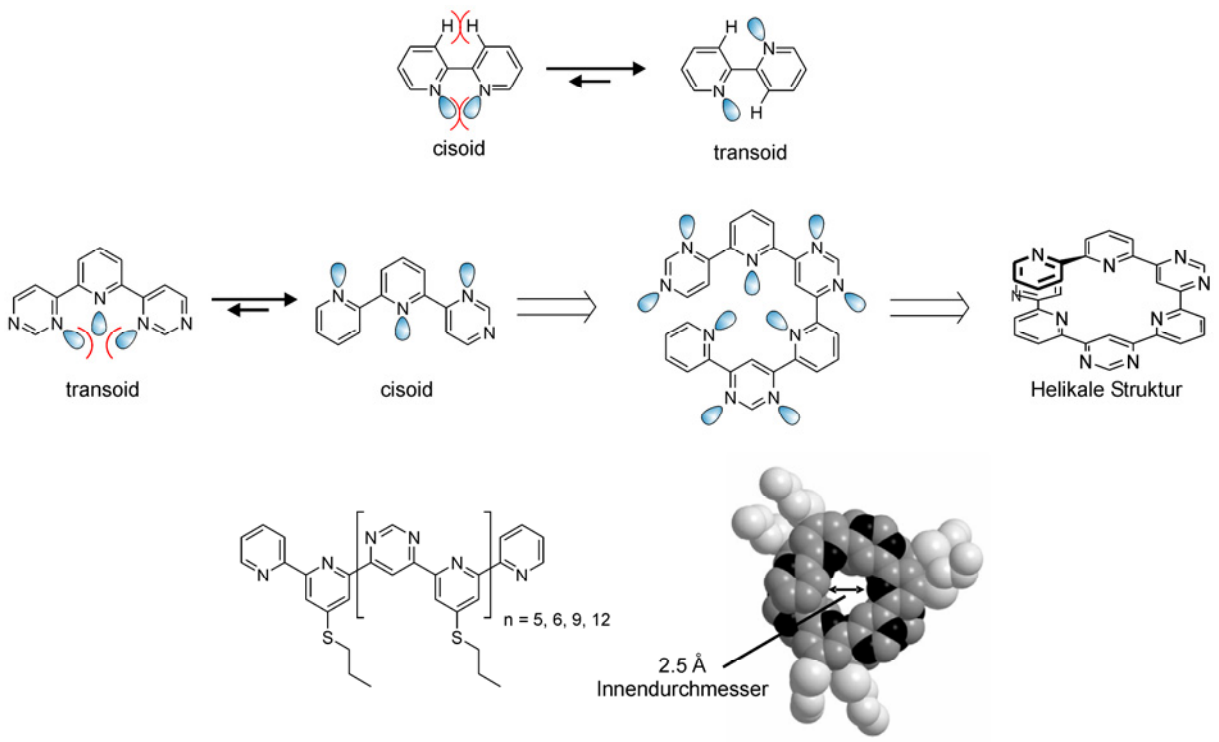


Abbildung 2–9: Bevorzugte transoide Konformation des 2,2´-Bipyridins (oben), worauf aufbauend *Lehn* und Mitarbeiter helikale Strukturen wie zunächst helikale Oligo(pyridin-*alt*-pyrimidin)-Stränge generierten. Rechts unten die Kristallstruktur des 13mers mit n = 5 (N-Atome schwarz, C-Atome grau, Seitenketten-C-Atome hell-grau; H-Atome wurden der Übersichtlichkeit wegen nicht dargestellt).[26]

Lehn nutzte diese stark ausgeprägte Vorzugskonformation des 2,2´-Bipyridins und ähnlicher (heteroaromatischer) Bausteine, um durch deren gezielte Verknüpfung stabile helikale Architekturen zu generieren. 1995 beschrieb *Lehn* erstmals helikale *Oligo*(pyridin-*alt*-pyrimidin)-Stränge, in denen Pyridin- und Pyrimidineinheiten miteinander *meta*-verknüpft sind (Abbildung 2–9).[26] Aufgrund der elektronischen Gegebenheiten im Rückgrat bilden sie helikale Strukturen aus, wie mit zahlreichen Röntgenkristallstrukturen gezeigt werden konnte.[66,70-72] Das Nonadecamer besitzt im Kristall einen vakanten (mit Lösungsmittelmolekülen gefüllten) Innenraum von 2.5 Å Durchmesser. Zudem zeigt die Röntgenkristallstruktur, dass die helikale Struktur durch π-π-Wechselwirkungen stabilisiert wird, die durch die Stapelung der aromatischen Einheiten in der Helix zustande kommen.

Um das konformationelle Verhalten in Lösung zu untersuchen, wurden verschiedene Untersuchungsmethoden angewendet. NMR-Studien zeigen eine mit der Faltung einhergehende Hochfeldverschiebung der Signale. Die Daten von NOE, ROESY und COSY-NMR-Messungen stimmen ebenfalls mit einer helikalen Struktur in Lösung überein. Im UV/vis-Spektrum ist ein hypochromer Effekt zu beobachten und im Fluoreszenz-Spektrum

eine charakteristisch breite Excimeren-Fluoreszenz, herbeiführt durch die Stapelung der Chromophore in der helikalen Konformation.

Auf den *Oligo*(pyridin-*alt*-pyrimidin)-Strängen aufbauend wurden weitere helikal gefaltete Oligomere mit anderen Bauelementen dargestellt, die das Motiv der Präorganisation in eine *transoide* Konformation unterstützen. Hydrazoneinheiten als strukturelle Analoga der Pyridinringe wurden verwendet oder Pyridazin- oder Naphthyridinringe eingebaut (Abbildung 2–10). [73-76]

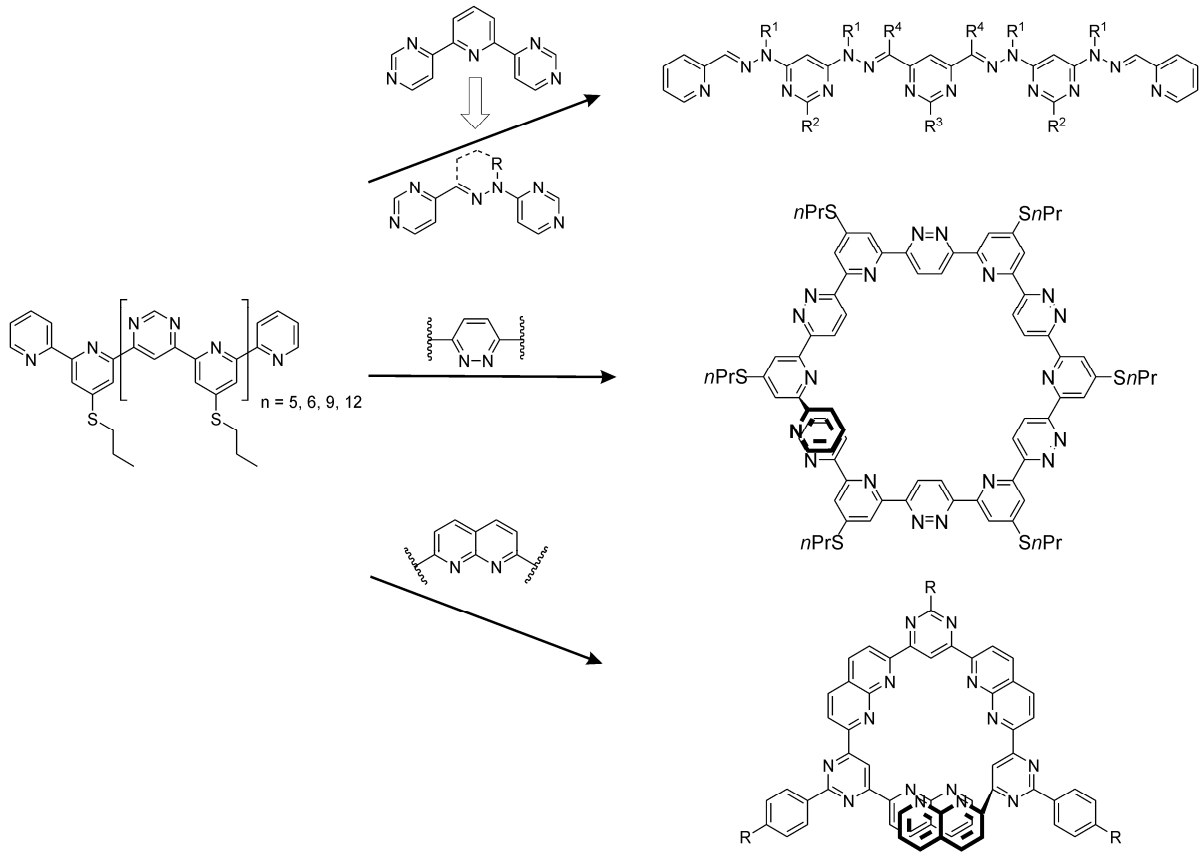


Abbildung 2–10: Illustration der Synthese helikal faltender Oligomere unter Verwendung von präorganisierten Bauelementen: Integration von Hydrazonfunktionalitäten (oben), Pyridazin- (mittig) und Naphthyridinringen (unten).

Durch die Verwendung der Kondensationreaktion zu Hydrazoneinheiten als kettenverlängernde Reaktion konnten die Ausbeuten erhöht werden (hauptsächlich im Bereich von 30 - 60%). Dennoch unterliegen viele der Kupplungsschritte einer statistischen Verteilung und daher ist die Effizienz der Synthese, gerade die der höheren Oligomeren, eingeschränkt.[73,74] "Bausegmente" mit Hydrazin- und Carboxaldehydfunktionalitäten wurden schrittweise zu Oligomerenserien unterschiedlicher Länge mit bis zu 10 Hydrazoneinheiten im Strang kondensiert (Abbildung 2–11). NMR-Studien und

Röntgenkristallstrukturen belegen die Faltung in eine kompakte helikale Struktur, in der sich π-Wechselwirkungen der aromatischen Einheiten zusätzlich stabilisierend auswirken.

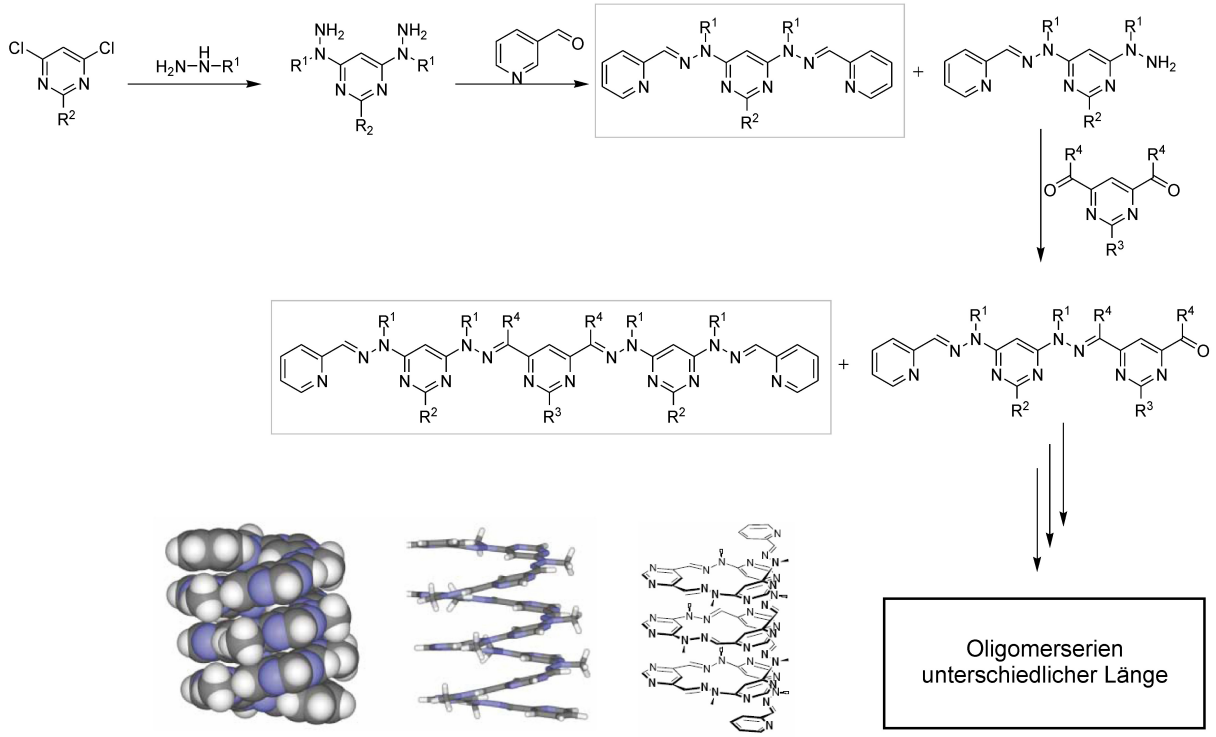


Abbildung 2–11: Sequentielle Kettenverlängerung der Oligomere über die Kondensationsreaktion zu Hydrazoneinheiten. Unten abgebildet die Kristallstruktur eines Oligomers mit 11 aromatischen Ringen (grau: C-Atome, blau: N-Atome, hellgrau: H-Atome).[73,74]

Um den Innendurchmesser des Helixhohlraums zu vergrößern, wurden andere heteroaromatische Bausteine wie Naphthyridinringe[76] oder *para*-verknüpfte Pyridazinringe[75] in Kombination mit Pyridinen in das Oligomerrückgrat eingebaut (Abbildung 2–10, unten; Abbildung 2–12). Die Oligo-(pyridin-*alt*-pyridazin)-Serie nimmt eine helikale Konformation mit 12 aromatischen Einheiten pro Windung ein, wobei sich ein hohler Innenraum im Kristall von 8 - 9 Å ergibt. Auf Oberflächen ist die Stapelung der einzelnen Helixwindungen zu supramolekularen Helices über hierarchische Selbstorganisation zu beobachten. Gebildete lineare und ineinander gewundene Fasern von Längen im Mikrometerbereich und ungefähr 80 Å Durchmesser konnten mit Hilfe der "Gefrierbruch-Elektronenmikroskopie" visualisiert werden.

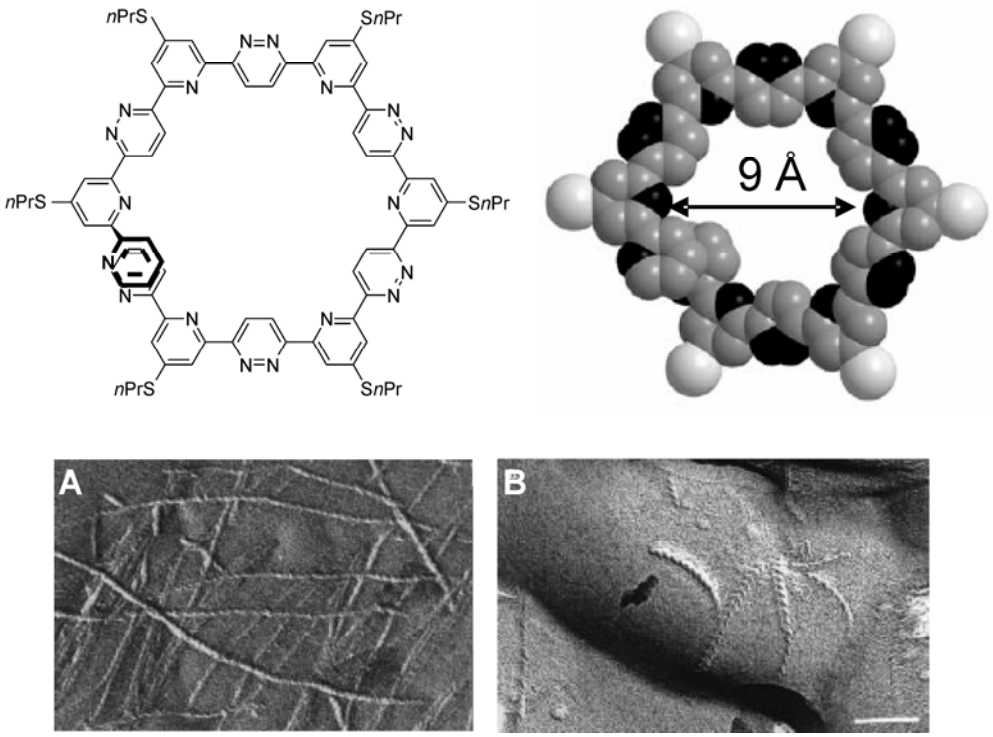


Abbildung 2–12: Der Einbau von *para*-verknüpften Pyridazinheterocyclen führt zu einer Aufweitung des Hohlraums in der Helix auf 9 Å (Model der Helix). Aufnahmen mit Hilfe der „Gefrierbruch-Elektronenmikroskopie“ in A) CH_2Cl_2 und B) Pyridin.[75]

Der Ansatz von *Lehn* und Mitarbeitern die Präorganisation von Bauelementen zu nutzen, um helikale Strukturen aufzubauen, hatte großen Einfluss auf das Design von Foldameren. Die Attraktivität dieses Ansatzes lässt sich anhand mehrerer Gegebenheiten festmachen: Zum einen konnte *Lehn* zeigen, dass das heteroaromatische Rückgrat mit verschiedensten Bausteinen, die in das heteroaromatische Rückgrat integriert werden, modifizierbar ist, um stabile helikale Strukturen zu generieren. Die Rückgrate können durchaus weiter verändert und weiterentwickelt werden. Das Vorliegen einer helikalen Konformation konnte mit einer Vielzahl von Techniken nachgewiesen und untersucht werden. Zudem wurden von nahezu jeder Foldamerserie Röntgenkristallstrukturen erhalten, da die helikale Faltung (nahezu) unabhängig von der Art und Polarität der Umgebung eintritt, ein Argument das den Nutzen dieses Ansatzes unterstreicht. Daher erklären sich die große Bedeutung und der Einfluss der Arbeiten von *Lehn* bei der Konstruktion von helikalen Strukturen.

2.1.3.3 Rigide Bauelemente: aromatische Oligoamide

Aromatische Oligoamide stellen ein wichtige Klasse innerhalb der Foldamere dar, die sich sehr gut eignen, um sekundäre Strukturen von Biopolymeren nachzuahmen und zu

studieren.[37,40] Sie sind einfach und effizient darstellbar, modifizierbar und zeigen eine hohe Tendenz zur Kristallisation. Die Ausbildung von stabilen helikalen Konformationen ist vor allem das Resultat der Rigidität des Rückgrats, welche aus den starken Wasserstoffbrückenbindungen der Aryl-Amidbindungen der benachbarten Bauelemente des Rückgrats resultieren. Die H-Brücken (attraktive Wechselwirkungen) in Kombination mit der Abstoßung der freien Elektronenpaare der Heteroatome (repulsive Wechselwirkungen) schränken die Freiheitsgrade des Oligomerrückgrats so stark ein, dass sich lokal eine kurvenförmige Konformation ergibt, die nach entsprechender Verknüpfung der Monomere in der Ausbildung einer helikalen Gesamtkonformation resultiert.

Häufig gewählte Motive, um die Drehbarkeit im Foldamerrückgrat zu restriktieren, basieren auf den zwei Aryl-Amidbindungs-Einheiten Ar-CONH sowie Ar-NHCO (Abbildung 2–13). Über Wasserstoffbrücken kommt es zur Anordnung in energetisch günstige 5- oder 6-gliedrige Ringe, während denkbare alternative Konformationen durch die elektronische Abstoßung des Protonenakzeptors und des Amidsauerstoffatoms destablilisiert werden.

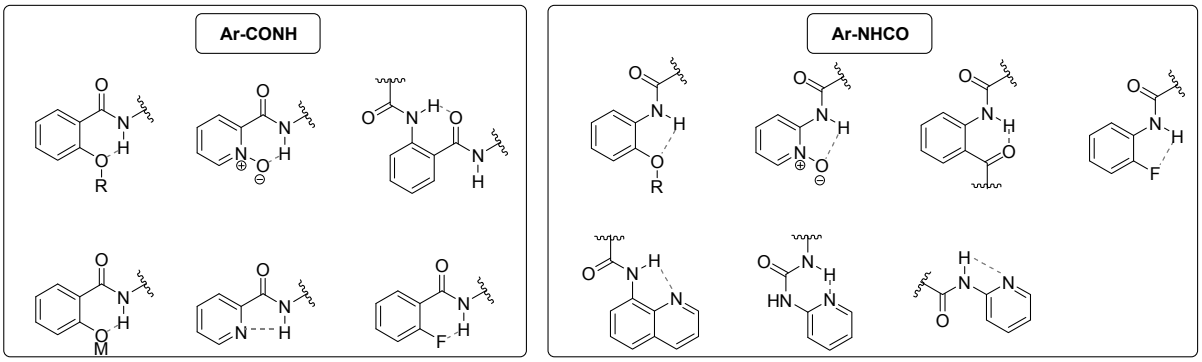


Abbildung 2–13: Häufig verwendete aromatische Amidfunktionalitäten auf Ar-CONH (links) und Ar-NHCO-Basis (rechts), die die Rotation entlang der Aryl-Amidbindung restriktieren.

Um hohle helikale Strukturen zu generieren verwenden *Gong* und Mitarbeiter über Amidbindungen verbrückte Phenylringe, die bedingt durch intramolekulare 3-Zentren-Wasserstoffbrücken eine eingefrorene Struktur zeigen.[38,39] Der Innendurchmesser der helikalen Oligoamide kann über die Art der Verknüpfung der Phenylringe gesteuert werden, wobei zwischen *meta*- und *para*-Konnektivität gewählt werden kann (Abbildung 2–14). Je größer der Anteil der *para*-verknüpften Bausteine, desto größer der Helixdurchmesser. Ohne die zugrunde liegende Topologie zu ändern kann der Innendurchmesser der Helix von 10 Å bei alleiniger *meta*-Verknüpfung (*m*, *m*, *m*), über 25 Å bei *meta-para-meta*-Verknüpfung auf die beachtliche Größe von 50 Å (*m*, *p*, *p*-Verknüpfung, nicht abgebildet) erweitert werden.[77]

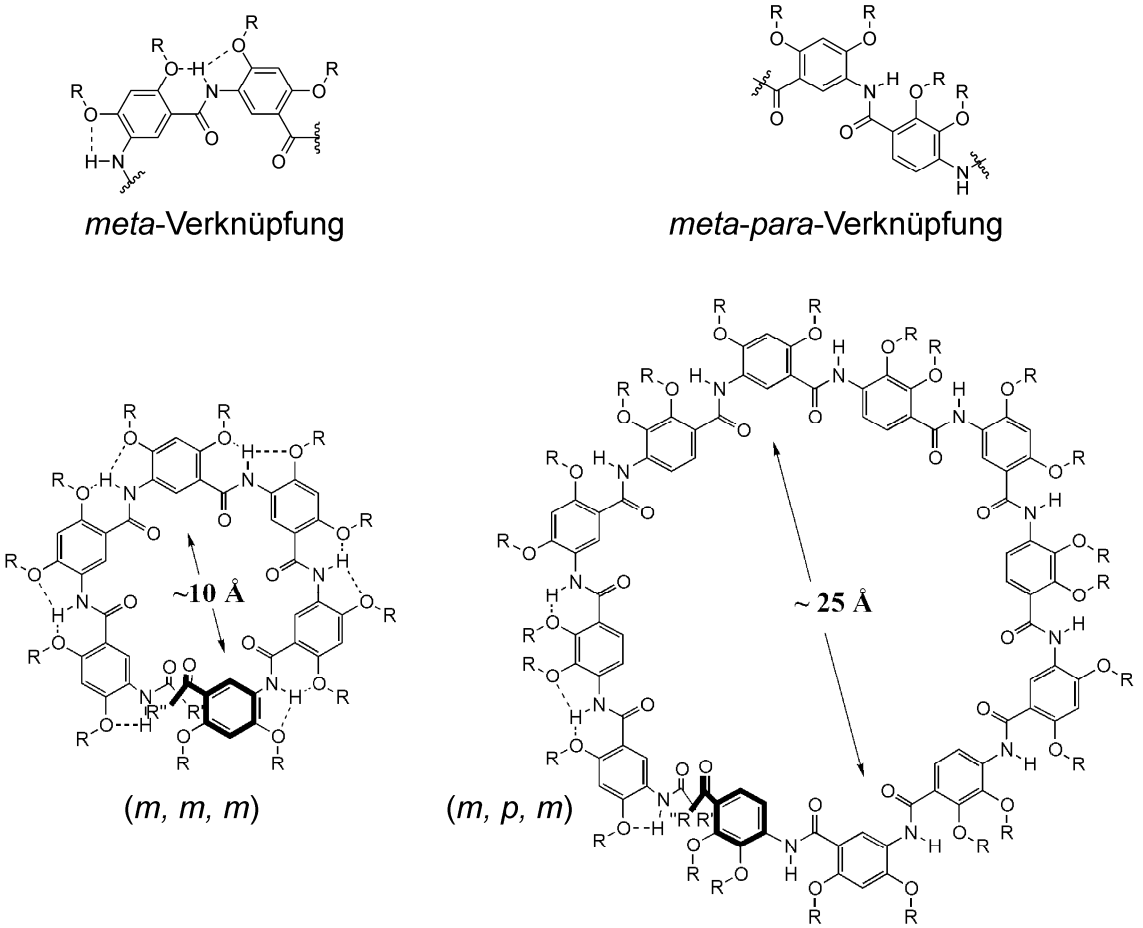


Abbildung 2–14: Über die Wahl der Konnektivitäten können Gong und Mitarbeiter den Helixdurchmesser und damit die Größe des Hohlraums steuern und bis auf über 50 Å vergrößern.[77]

Weitere Faktoren, die Einfluss auf den Helixdurchmesser haben, sind zum einen die Größe der eingebauten Monomereinheiten.[37] Je größer die verwendeten Bauelemente, desto größer der Durchmesser und *vice versa*. Zum anderen hat die relative Lage der H-Brücken einen entsprechenden Einfluss: H-Brücken am äußeren Rand der Helices führen zu einer Aufweitung des Durchmessers, H-Brücken im inneren Rand der Helix zu einer stärkeren Einschnürung. Die Wasserstoffbrücken in Verbindung mit den π-Stapelwechselwirkungen in einer aus Quinolin-Aminosäuren aufgebauten Helix sind zum Teil so stark stabilisierend, dass die in Abbildung 2–15 dargestellte helikale Struktur in DMSO sogar bei einer Temperatur von 120 °C erhalten bleibt.[78,79]

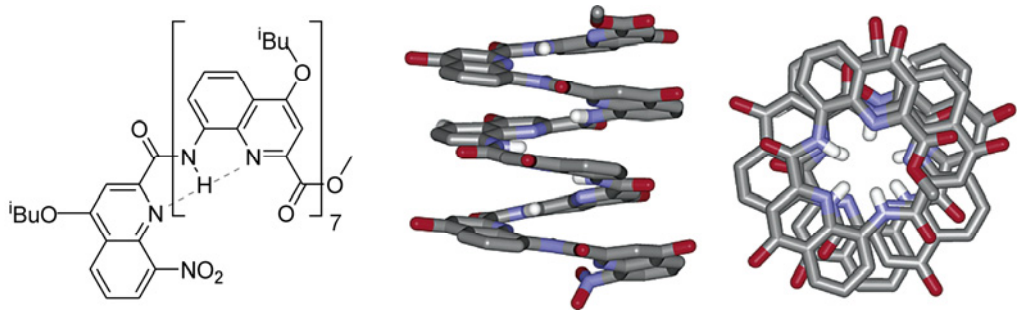


Abbildung 2–15: Helix mit einem Quinolinaminosäurerückgrat; Seitenansicht und Aufsicht der Röntgenkristallstruktur (grau: C-Atome, blau: N-Atome, rot: O-Atome, weiß: Amid-H-Atome; Isobutylseitenketten sind der Übersichtlichkeit wegen nicht gezeigt).[78,79]

Mit einem relativ geringen synthetischen Aufwand lassen sich lange helikale Stränge darstellen, in denen die Helix nur wenige Einheiten pro Windung besitzt. Helices mit einem großen hohlen Innenraum können aufgrund der zylindrischen Kanalform beispielsweise als Transporter, Katalysator oder Erkennungssystem Verwendung finden.[54,55] Die Kondensation von 2,6-Diaminopyridin mit 2,6-Pyridindicarbonsäure führt zu der Bildung eines helikalen Oligoamids, das über einen polaren Innenraum verfügt, in dem Gastmoleküle wie Wasser beherbergt werden können, veranschaulicht anhand der Kristallstruktur in Abbildung 2–16.[80]

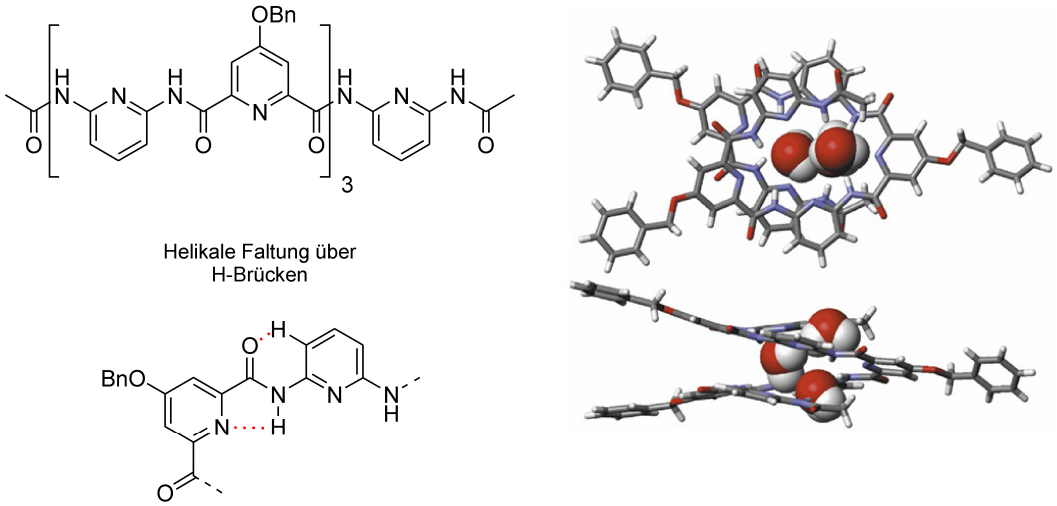


Abbildung 2–16: Kristallstruktur eines Oligoamids, in das Wassermoleküle in den polaren Hohlraum eingelagert sind (grau: C-Atome, blau: N-Atome, rot: O-Atome, weiß: H-Atome; Seitenketten sind der Übersichtlichkeit wegen nicht abgebildet).[80]

2.2 Die Klick-Reaktion

Der Begriff der Klick-Reaktion wurde 2001 von *Kolb*, *Finn* und *Sharpless* eingeführt und bezeichnet eine Klasse von Reaktionen, die leistungsfähig, verlässlich und selektiv ablaufen. Mit ihrer Hilfe sollen auf effiziente Art und Weise neuartige, nützliche Verbindungen sowie kombinatorische Bibliotheken dargestellt werden können.[81,82] Eine Reaktion fällt unter die Definition einer Klick-Reaktion, wenn sie modular und breit anwendbar ist, die Zielverbindung ohne störende Nebenproduktbildung in sehr hohen Ausbeuten liefert und eine Aufreinigung einfach durch nicht-chromatographische Verfahren wie Umkristallisieren oder Destillieren erfolgen kann. Weiterhin sollen Klick-Reaktionen unter einfachen Bedingungen durchführbar sein, Wasser- und idealerweise Sauerstoff-unempfindlich sein und das stereospezifisch erhaltene Produkt sollte unter physiologischen Bedingungen stabil sein. Die Reaktion sollte chemo- und regioselektiv ablaufen und eine Vielzahl von funktionellen Gruppen sowie Reaktionsbedingungen tolerieren. Damit viele der oben genannten Kriterien erfüllt werden können, muss eine hohe thermodynamische Triebkraft vorhanden sein, die das geradlinige Ablaufen der Reaktion selektiv zum Produkt ermöglicht. In Anlehnung an die in der Natur stattfindenden Reaktionen sind dies vor allem Kohlenstoff-Heteroatom-Verknüpfungsreaktionen wie beispielsweise:

- Cycloadditionen wie die Diels-Alder oder 1,3-dipolare Cycloaddition
- Additionen an C-C-Mehrfachbindungen wie Epoxidierungen oder Dihydroxylierungen
- Nucleophile Substitution, insbesondere die stereospezifische Ringöffnung von beispielsweise Epoxidringen oder Aziridinen
- Die Bildung von Harnstoffen, Thioharnstoffen, aromatischen Heterocyclen

Bereits in den 60er Jahren wurde die 1,3-dipolare Cycloaddition diverser 1,3-Dipole mit zahlreichen Dienophilen für die Darstellung einer Vielzahl von 5-gliedrigen Heterocyclen im Detail von *Huisgen* und Mitarbeitern untersucht und beschrieben.[83,84] Es handelt sich hierbei um eine konzertiert ablaufende pericyclische Cycloaddition, die mit den Regeln von *Woodward* und *Hoffmann* unter Betrachtung der Grenzorbitale beschrieben werden kann.[85-87] 1963 erläuterte *Huisgen* den Begriff der 1,3-dipolaren Cycloaddition und führte zahlreiche verwendbare Substrate auf, die die Cycloaddition eingehen, wobei zwischen 1,3-Dipolen und

Dipolarophilen unterschieden werden muss. [88] Als 1,3-Dipole wurden beispielsweise Nitrilylide, Nitriloxide, Nitroverbindungen oder Ozon verwendet, als Dipolarophile Alkine, Alkene, Carbonyle oder Nitrile eingesetzt. Der Wert der Cycloaddition liegt in der Möglichkeit der Darstellung einer Vielzahl von verschiedenen heteroaromatischen Fünfringen begründet, die eine besondere Rolle in der Naturstoffsynthese spielen.

Da organische Azide jedoch einen schwachen Dipol darstellen und die freie Aktivierungsenthalpie der unkatalysierten thermischen 1,3-dipolaren Cycloaddition recht groß ist, sind hohe Temperaturen von meist weit über 100 °C für ein erfolgreiches Ablaufen der Cycloaddition erforderlich, wobei die Größe der Aktivierungsbarriere und somit die benötigte Reaktionstemperatur von der elektronischen und sterischen Struktur der Substrate abhängt. Diese beiden letztgenannten Faktoren haben maßgebend Einfluss auf die Regioselektivität der Cycloaddition. Es zeigt sich, dass die meisten Reaktionen aufgrund der Substrateigenschaften mit geringer Regioselektivität ablaufen und (in den meisten Fällen) nur etwa 1:1-Gemische der 1,4- und 1,5-substituierten Regioisomeren liefern (Abbildung 2–17, oben). Diese beiden Charakteristika der recht harschen Reaktionsbedingungen und der mangelnden Regioselektivität stellen wesentliche Nachteile der Cycloaddition nach *Huisgen* dar, was eine Limitierung in der praktischen Anwendung zur Folge hat.

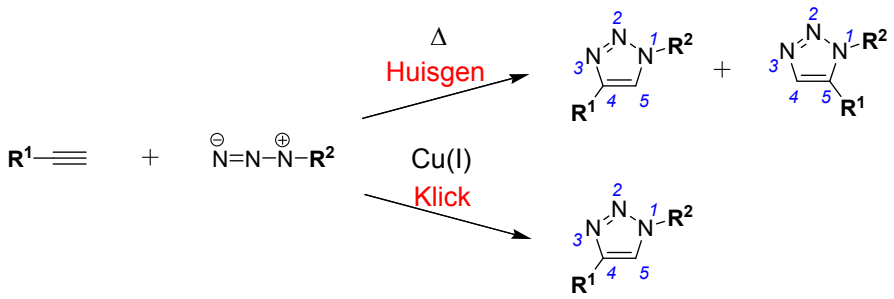


Abbildung 2–17: 1,3-dipolare Cycloaddition nach Huisgen; oben: unkatalysiert verläuft sie nicht-regioselektiv, unten: Cu(I)-katalysiert wird regioselektiv das 1,4-Produkt erhalten.

Die 1,3-dipolare Cycloaddition wurde im Jahre 2002 von den zwei Forschungsgruppen um *Sharpless* und *Meldal* unabhängig voneinander wiederentdeckt und zu einer Kupfer(I)-Ionen katalysierten Variante der *Huisgen*-Cycloaddition weiterentwickelt.[89,90] Die verwendeten Kupfer(I)-Ionen katalysieren die 1,3-dipolare Cycloaddition so wirksam, dass diese bereits bei Raumtemperatur abläuft und das Produkt in sehr guten bis quantitativen Ausbeuten liefert. Aufgrund der hohen Effizienz der Kupfer(I)-katalysierten 1,3-dipolaren Cycloaddition, da sie praktisch alle oben genannten positiven Eigenschaften der idealen Reaktion in sich vereint und zudem ausschließlich regioselektiv das 1,4-disubstituierte 1-*H*-1,2,3-Triazol-Produkt

bildet, stellt die Kupfer(I)-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition, kurz CuAAC, das Paradebeispiel einer Klick-Reaktion dar. Obwohl der Begriff der Klick-Reaktion eigentlich eine Reaktionsklasse und damit mehrere Reaktionen bezeichnet, versteht man mittlerweile unter *der* Klick-Reaktion die Kupfer(I)-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition (CuAAC).

2.2.1 Bedeutung und Besonderheiten

Die Bedeutung der noch relativ jungen Klick-Reaktion wird schon anhand der stark anwachsenden Anzahl an Veröffentlichungen sowie der Übersichtsartikel, [91-109] die seit 2002 erschienen sind, reflektiert. Wird in dem Suchprogramm *Sci-Finder Scholar* nach dem Begriff "click reaction" gesucht, so ergeben sich allein für das Jahr 2008 bereits 416 erschienene Einträge, während es 2002 nur sechs waren (Abbildung 2–18).

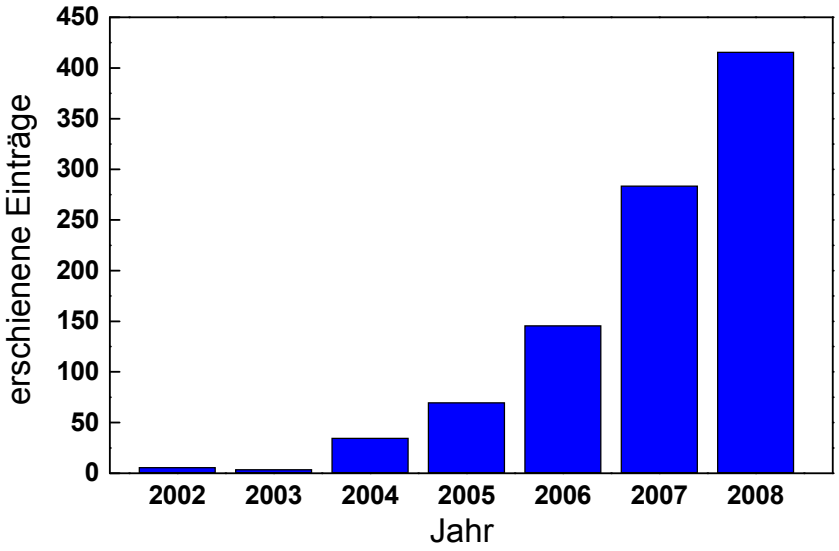


Abbildung 2–18: Die zunehmende Popularität der Klick-Reaktion spiegelt sich in der wachsenden Anzahl an Publikationen wider.

Nicht nur aufgrund der positiven Eigenschaften der Klick-Reaktion, sondern auch weil der Begriff der Klick-Reaktion gleichgesetzt wird mit hoher Effizienz, wird die CuAAC in allen Bereichen der Chemie, Materialwissenschaften, Physik, Biochemie und medizinischen Chemie genutzt. Mitunter kann man derzeit schon von einer Modereaktion reden. In Zusammenhang der Vielfalt der Bereiche in der die Klick-Reaktion Anwendung findet, sind eine enorme Anzahl an Publikationen erschienen und daher ist es unmöglich, in dieser Arbeit alle Anwendungen zu beschreiben. Vielmehr soll auf einige in Verbindung mit dieser Forschungsarbeit stehende interessante Aspekte näher eingegangen werden.

Die CuAAC läuft bei moderaten Reaktionstemperaturen sehr effektiv unter großer Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen und Lösungsmitteln ab. Meist kann daher auf Schutzgruppen verzichtet werden, da die Klick-Reaktion sehr selektiv ist. Die besonderen Merkmale der CuAAC lassen sich mit den folgenden Punkten charakterisieren:

- durchweg 1,4-regioselektiv
- sehr hohe bis quantitative Ausbeuten (auch in komplexen Systemen)
- kurze Reaktionszeiten
- einfacher Zugang zu den Startmaterialien: Organische Azide & Acetylene
- einfache und schnelle Aufarbeitung
- sehr milde Reaktionsbedingungen
- Tolerierung einer Vielzahl funktioneller Gruppen ermöglicht Verzicht auf Schutzgruppen
- Tolerierung aller gängigen Lösungsmittel, Lösungsmittelgemische und Wasser
- günstiger und nicht-toxischer Katalysator: Kupfer(I)-Ionen
- Anwendung in einem breiten pH-Bereich möglich
- toleriert Anwesenheit von O_2
- Anwendung in biologischen Systemen möglich

Die in der CuAAC verwendbaren Lösungsmittel erstrecken sich über eine ganze Bandbreite von unpolaren Alkanen, über chlorierte Lösungsmittel wie CH_2Cl_2 zu polarerem THF und stark polarem DMSO oder Wasser-Alkohol-Gemischen.[102]

2.2.2 Mechanismus

Obwohl es sich bei der Klick-Reaktion um eine sehr schnell verlaufende und einfach durchzuführende Reaktion handelt, ist der genaue Ablauf der Reaktion noch nicht vollständig aufgeklärt. *Finn* et al. nehmen zudem an, dass sich der Reaktionsmechanismus mit den Substraten und Reaktionsbedingungen ändert.[110] Aufgrund von isolierten Intermediaten,[111] Modellreaktionen, der Bestimmung der Reaktionsordnung in Abhängigkeit von der relativen Konzentration der Reaktionspartner[110,112] sowie unterstützenden quantenmechanischen Rechnungen[113] ist der folgend beschriebene Mechanismus am wahrscheinlichsten.

Durch die Kupfer(I)-Katalyse handelt es sich nicht mehr um eine konzertiert, sondern schrittweise ablaufende Cycloaddition. Die freie Aktivierungsenergie $\Delta G^{\neq}$ wird gegenüber der thermischen Huisgen-Cycloaddition erheblich verringert, was die CuAAC um bis zu zwei Größenordnungen schneller ablaufen lässt als die unkatalysierte Cycloaddition.[91,93] Die hohe Triebkraft der Reaktion bleibt erhalten, da nach wie vor die gleiche Anzahl von 2 π–Bindungen in 2 σ–Bindungen umgewandelt wird.

Zunächst kommt es durch Wechselwirkung des Kupferkatalysators *I* mit den π-Elektronen der Acetylenkomponente *II* zu der Bildung des π -Komplexes *III* (Abbildung 2–19). Durch diese Wechselwirkung wird die Acetylenspezies *II* für die Weiterreaktion aktiviert, wobei der pK_a-Wert des π-Cu-Acetylen-Komplexes um Größenordnungen bis zu 9.8 verringert wird.[114] Die Base bzw. der Aminligand *IV* deprotoniert den π-Komplex *III*, der in das Cu-Acetylid *V* übergeht.

Sehr wahrscheinlich koordiniert daraufhin nicht nur ein einzelnes Kupferatom wie früher angenommen "end on" an das Acetylen im Komplex *V*, sondern vielmehr ein Kupfercluster[115] bestehend aus 3 Kupferatomen mit stabilisierenden Liganden. Wenigstens aber sind zwei Kupferspezies in die CuAAC involviert wie die Reaktionskinetik zweiter Ordnung zeigt.[112] Für das Vorliegen von Kupferclustern in Lösung, in den Intermediaten sowie in den Übergangszuständen sprechen diverse in der Literatur beschriebene Kristallstrukturen von Kupfer(I)-Verbindungen.[91,116] So liegt beispielsweise bereits katalytisch zugesetztes Kupfer(I)iodid in Acetonitril-Lösung als ein solvatisierter Kupfercluster vor.[91]

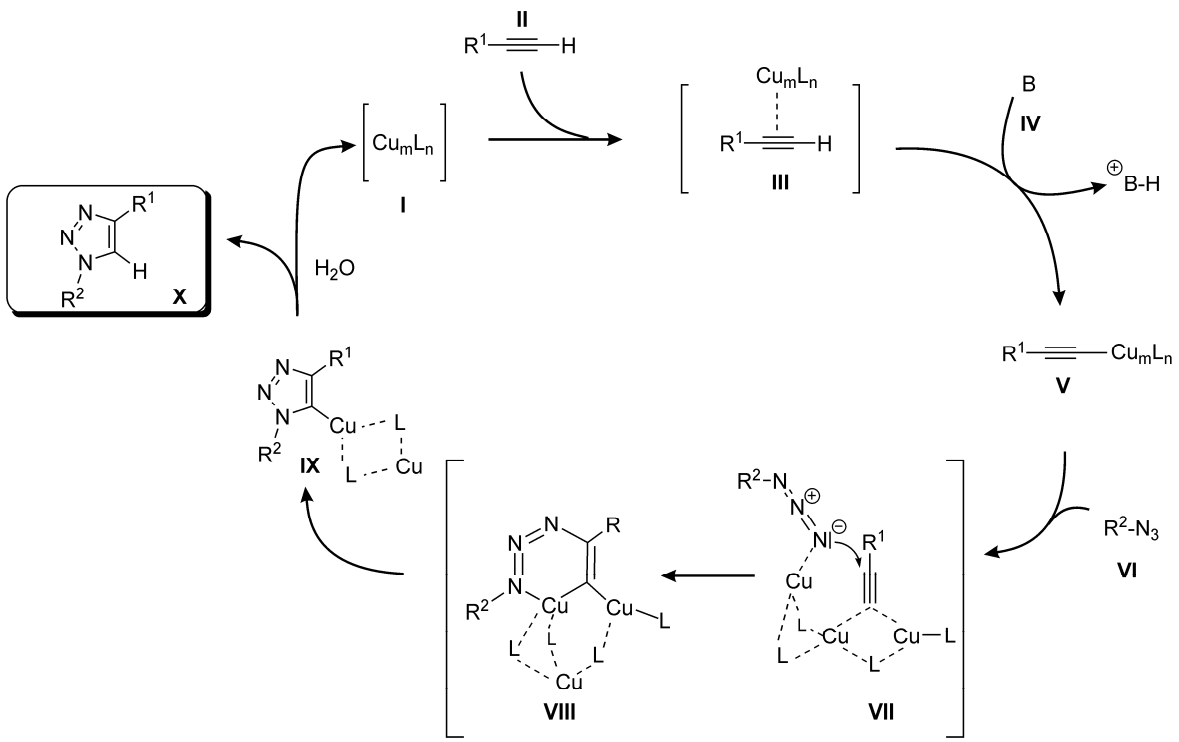


Abbildung 2–19: Der postulierte Mechanismus der CuAAC basierend auf isolierten Intermediaten, kinetischen Untersuchungen sowie Kristallstrukturen.

Den Liganden kommt die wichtige Rolle zu, die in Lösung vorliegenden Kupfercluster für die effektive Wechselwirkung mit dem Acetylen umzuorganisieren. In über 90% aller gefundenden Cu(I)-Alkin-Komplexe koordinieren drei Kupfer(I)atome an die Dreifachbindung des Acetylens. Durch die Wechselwirkung liegt das Acetylen nun stark polarisiert vor und kann (nach erneuter Umorganisation des Acetylenclusters) über Kupferatome des Clusters mit der Azidkomponente *VI* effektiv wechselwirken (*VII*). Mechanistische Untersuchungen[93,110,112,113] und DFT-Rechnungen[114,117] in Verbindung mit den am häufigsten gefundenen Kristallstrukturen von Kupfer(I)-Komplexen und Clustern sprechen stark für den in Abbildung 2–19 dargestellten Verlauf über einen 6-gliedrigen Übergangszustand *VIII*. Hierbei kommt es neben der "end-on"-Koordination des Kupferclusters ans Acetylen auch zu der Koordination an das terminale und iminartige N-Atom des Azids.[91] Dieser Übergangzustand erklärt die hohe Regioselektivität der CuAAC. Es folgt Ringkontraktion zu einem 5-gliedrigen Kupfer(I)-Triazolkomplex *IX*. Als Beleg für dessen Auftreten ist es *Straub* und Mitarbeitern gelungen, aus einer CuAAC heraus einen molekularen Kupfer(I)-triazolid-Komplex zu isolieren[C] (Abbildung 2–20).[111]

[C] Zu beachten: in diesem Komplex koordiniert das Acetylen "end-on" an *ein* Kupferatom.

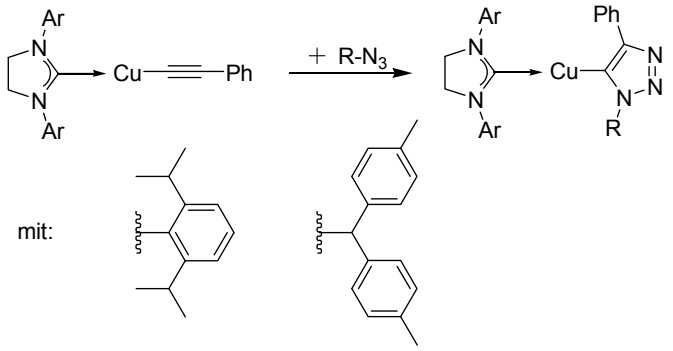


Abbildung 2–20: Synthese und Isolierung eines Kupfer(I)-triazolid-Komplexes.

Der 5-gliedrige Kupfer(I)-Triazol-Komplex *IX* wird unter Bildung des in Position 1,4-disubstituierten Triazolproduktes *X* hydrolysiert bzw. von der Base B-H^+ protoniert und der Kupfercluster *I* wieder freigesetzt.

2.2.3 Katalysatorsysteme

Durch die Anwendung der Klick-Reaktion in immer spezielleren Bereichen, angefangen von der Biologie bis zu den Materialwissenschaften, werden und wurden in der Vergangenheit eine Vielzahl von Katalysatorsystemen, die den jeweiligen Bedürfnissen entsprechen, entwickelt.[91] Da es sich bei der CuAAC um eine robuste Reaktion handelt, kann sie in allen gängigen Lösungsmittel und deren Gemischen durchgeführt werden und erlaubt somit auch die Verwendung unterschiedlicher Katalysatorsysteme. Die am häufigsten verwendete Kupferionen-Quelle stellt $CuSO_4$ dar, das *in situ* mit Natrium-Ascorbat (Na Asc)[118] zu dem katalytisch aktiven Kupfer(I) reduziert wird. Auf diese Weise wird sehr reines und reaktives Cu(I) gebildet und das im Überschuss eingesetzte Na Asc agiert zudem als reaktionsbeschleunigender Ligand. Weiterhin wird in zahlreichen Veröffentlichungen als Kupfer(II)-Quelle Cu(II)-Acetat gebraucht, das durch Zusatz eines Reduktionsmittels zu Kupfer(I) reduziert wird. Als direkte Kupfer(I)-Quelle dienen CuI, CuBr, $CuBr(PPh_3)_4$ oder $Cu(CH_3CN)_4PF_6$. Da sich die Kupfer(I)-Quellen in einigen organischen Lösungsmitteln (teilweise) lösen, ist die Möglichkeit gegeben, die Reaktion auch unter wasserfreien Bedingungen durchzuführen –wenn denn erforderlich. Nachteilig bei Kuper(I)-Quellen kann aber, vor allem bedingt durch die Instabilität von Kupfer(I), eine verringerte katalytische Aktivität durch Passivierung der Oberfläche (Bildung von Kupferoxiden) oder Bildung anderer Verunreinigungen sein.

Neben verschiedenen Kupfer(I)-Quellen haben sich diverse Reduktionsmittel, Liganden sowie (Amin)-Basen oder Puffersysteme etabliert.

In biologischen Systemen wird statt Na Asc oder Hydrazin[119] häufig ein Phosphor-basiertes Reduktionsmittel, das mildere Tris(2-carboxyethyl)phosphin (TCEP), verwendet (Abbildung 2–21).[120,121] Auch werden Kupferspäne zugesetzt, die mit dem Kupfer(II) zu Kupfer(I) komproportionieren.

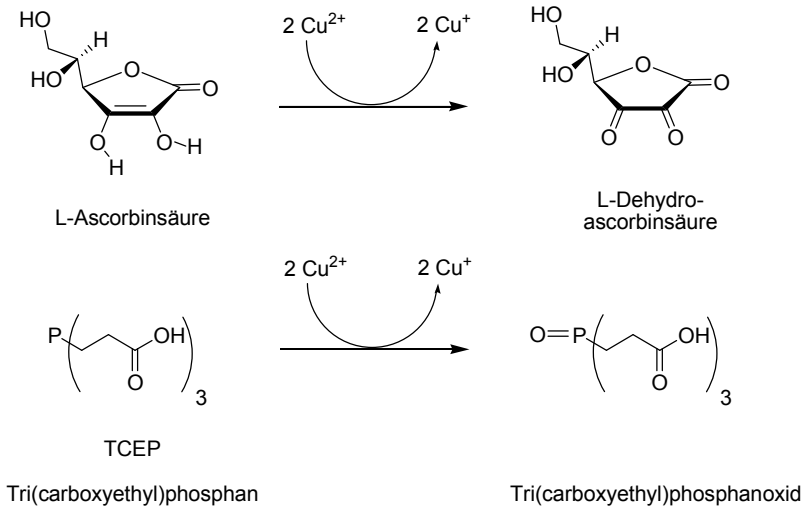


Abbildung 2–21: L-Ascorbinsäure und TCEP als milde Reduktionsmittel.

Um die Reaktionsrate zu beschleunigen und/oder das unbeständige Kupfer(I) vor der Oxidation mit Luftsauerstoff zu schützen sowie die Disproportionierung zu elementarem Kupfer und Kupfer(II)-Ionen zu verhindern [122] (siehe Diskussion Reaktions-Mechanismus), wurden mittlerweile eine Vielzahl von Liganden entwickelt. Genannt seien die bekanntesten Liganden wie Na Asc,[93] Histidin,[123] TBTA,[124] Oligobenzimidazol-Liganden,[110,125] aminbasierte Basen wie PMDETA (Pentamethyldiethylentriamine)[119] und deren Abkömmlinge, DIPEA und (das wasserlösliche) Dinatrium-Bathophenantrolindisulfonat[126,127] (Abbildung 2–22). Eine detaillierte Übersicht über häufig verwendete Kupferquellen, Lösungsmittel, Liganden, Basen sowie der Reaktionstemperatur ist in dem Übersichtsartikel von *Meldal* und *Tornøe* zu finden.[91]

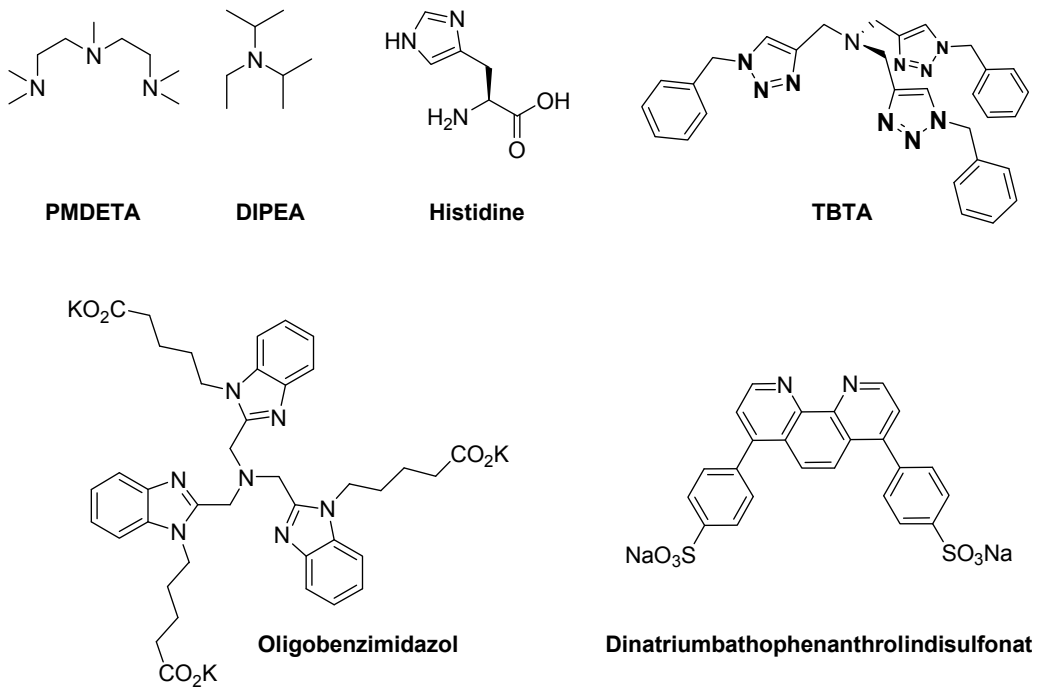


Abbildung 2–22: In der Klick-Reaktion eingesetzte reaktionsbeschleunigende Liganden.

Primär werden Liganden der Klick-Reaktion hinzugesetzt, um die Reaktionsrate zu beschleunigen. Sie unterstützen die Umorganisation der Kupfercluster und Komplexe zu reaktiven Strukturen und stabilisieren die Übergangszustände, was zu der Verringerung der Aktivierungsenergie und daher Beschleunigung der Reaktion führt. Meist handelt es sich um Aminliganden, die eine gewisse Basizität aufweisen und daher die Bildung des Kupferacetylids durch Deprotonierung des Acetylens beschleunigen. Außerdem können Liganden die Disproportionierung oder Oxidation des Kupfer(I) verhindern, indem sie über die Koordination Elektronendichte in das elektronenarme Kupfer(I)-Ion donieren und es vor äußeren Einflüssen (nicht jedoch vor der Reaktion) abschirmen.

2.2.4 Der Triazolring als funktionelle Einheit

In einer zunehmenden Anzahl von Forschungsarbeiten wird die CuAAC nicht nur wegen ihrer hohen Effizienz und der leichten Durchführbarkeit (sowie der z. Z. herrschenden großen Popularität) verwendet. Der entstehende Triazolring wird nicht mehr nur als rein verknüpfende Einheit verstanden, sondern immer häufiger werden die besonderen Eigenschaften des Triazolrings gezielt genutzt und dieser als zentrales strukturgebendes Bauelement eingesetzt.[128]

Zum einen handelt es sich bei dem 1,2,3-Triazolring um einen planaren, aromatischen Ring der gegenüber Oxidation, Reduktion und basischer und säurekatalysierter Hydrolyse äußerst

inert ist.[92,95] Er ist der Amidbindung in Länge (5.1 Å vs. 3.9 Å), Planarität und Dipolmoment (5 D vs. 3 D) ähnlich und kann sowohl als Wasserstoffbrückendonor als auch Akzeptor agieren (Abbildung 2–23).[94] Daher wird die CuAAC immer häufiger bei der Darstellung von Peptidmimetika in der medizinischen Chemie eingesetzt, bei denen die Triazolverknüpfung bewusst als hydrolyse- und enzymstabile Einheit verwendet wird.[90,94,95,129,130] Dabei ergeben sich neu entwickelte (z. T. aktivere) triazolylbasierte Strukturen wie Enzyminhibitoren oder Rezeptorliganden.

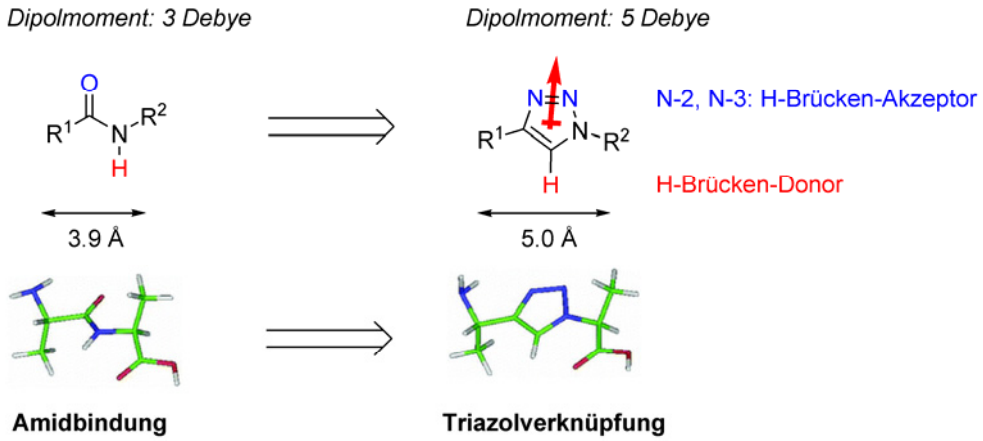


Abbildung 2–23: Der Triazolring als Amidbindungsisoster.

Auch kann die CuAAC als Schlüsselreaktion gerade bei schwierigen Reaktionsschritten eingesetzt werden, die das Produkt über eine normale Amidbindungsknüpfung sonst nicht oder nur in sehr schlechten Ausbeuten liefert. Als ein beeindruckendes Beispiel sei die effektive Synthese eines makrocyclischen Tetrapeptid-Mimetikums genannt (Abbildung 2–24).[131,132] Bei dem Cyclo-[(L)-Pro-(L)-Tyr-(L)-Pro-(L)-Val] handelt es ich um einen potenten Tyrosin-Inhibitor dessen Synthese bislang unter Verwendung verschiedener Amidbindungsknüpfungs-Protokolle in vielen Versuchen fehlgeschlagen war. Mit Hilfe der CuAAC konnte das cyclische Tetrapeptid-Triazolanalogon mit einer Ausbeute von 70% erhalten werden, ohne die Bildung von dimerem Material zu beobachten.

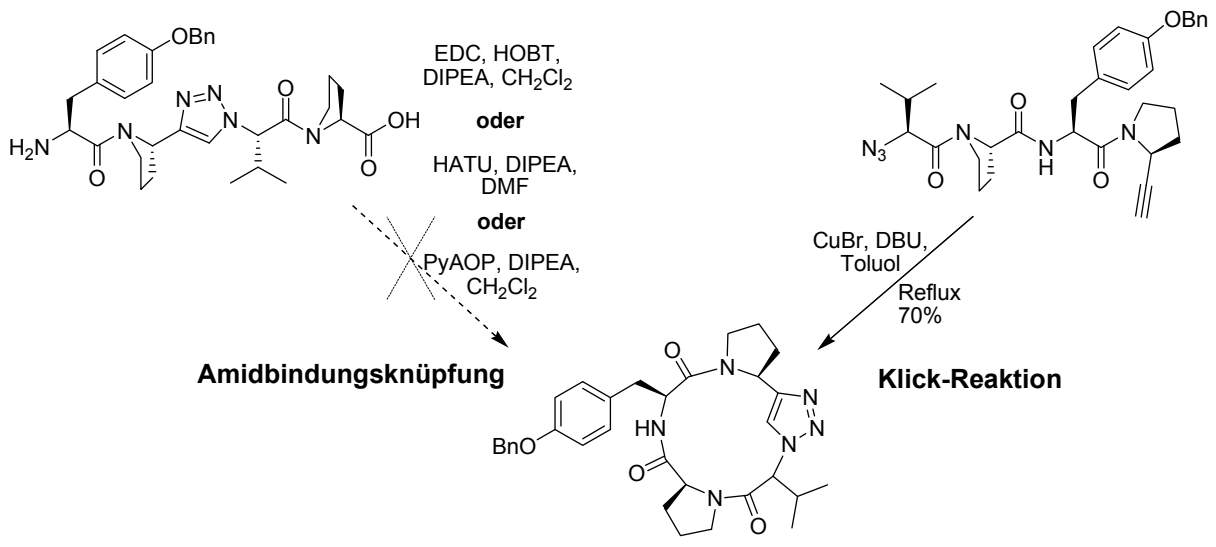


Abbildung 2–24: Verwendung der CuAAC für die effektive Makrocyclisierung.

2.2.5 Triazolbasierte Liganden

Die Synthese von 1,2,3-Triazolen wurde bereits 1888 von *Pechmann* beschrieben und auch die entsprechenden Triazol-Metallionen-Komplexe sind schon länger bekannt. Deren Darstellung und Eigenschaften werden in einem Übersichtsartikel von 1988 von *Moore* und *Robinson* geschildert.[133]

Komplexe von Triazolen und Benzotriazolen mit Übergangsmetallionen werden normalerweise durch direkte Reaktion der Metallionensalze mit der Triazolkomponente hergestellt und die Addukte kristallisieren oder fallen meist direkt aus der Reaktionslösung aus. Auch die Komplexe des Triazolat-Anions können durch Reaktion mit dem Übergangsmetallhalogenid, Carboxylat, Nitrat und Perchlorat erhalten werden. Alle drei Stickstoffatome des Triazolrings besitzen durch ihre Basizität das Potential an Metal-Ligand-Wechselwirkungen teilzunehmen, meist jedoch erfolgt die Koordination in monodentater Form über das N-3-Stickstoffatom, seltener über das N-2-Stickstoffatom. Eine Übersicht über die Triazolat-Bindungs-Modi ist in Abbildung 2–25 dargestellt, für weitere Informationen sei auf den Übersichtsartikel von *Moore* und *Robinson* verwiesen.

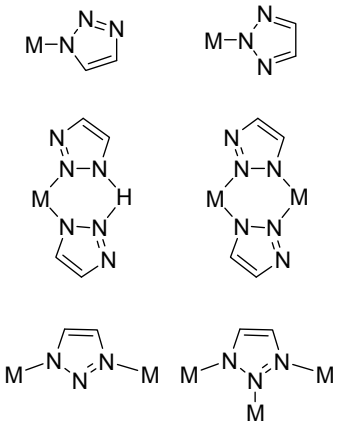


Abbildung 2–25: Schema der Bindungsmodi verschiedener Triazolat-Metall-Komplexe.

Durch die CuAAC sind 1,2,3-Triazole mit verschiedensten Substituenten in Position 1 und 4 leicht und effizient darstellbar. Daher erklärt sich auch neben der Stabilität des Triazolrings gegenüber stark reduzierenden oder oxidierenden Reaktionsbedingungen die neu gewonnene Bedeutung des leicht modifizierbaren 1,2,3-Triazolgerüstes in der Verwendung als Ligand.

Als erster tridentater Ligand wurde 2004 von *Sharpless* das TBTA beschrieben, ein Ligand der selbst über die Klick-Reaktion aufgebaut wird und breite Verwendung als reaktionsbeschleunigender Ligand in Kupfer(I)-katalysierten Cycloadditionen gefunden hat (siehe Kapitel 2.2.3 und Abbildung 2–22).[124]

Palladium und Platin-Komplexe mit monodentaten Triazolligandensystemen deren Sterik und elektronische Struktur leicht veränderbar sind, wurden von *Gebbink* et al. beschrieben (Abbildung 2–26, A)).[134] In Abhängigkeit von den Substituenten zeigen die Triazolringe der Ligandensysteme eine veränderbare Koordinationsstärke bis hin zu der Koordinationsfähigkeit von Pyridin. Diese einstellbare Ligandenstärke in Kombination mit der Vielzahl der darstellbaren Ligandenstrukturen macht die CuAAC zu einem wertvollen Werkzeug für die Synthese von neuen Triazol-basierten Übergangsmetallkomplexen.

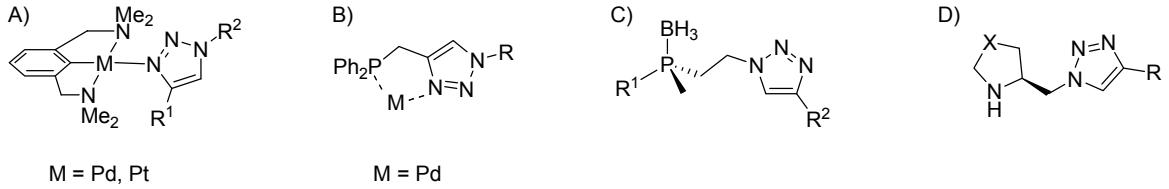


Abbildung 2–26: Verschiedenste Triazol-basierte Liganden für die Katalyse: monodendater Triazolligand (A), „Clickphin“-Liganden (B), P-chirogener Triazol-Phosphin-Ligand (C), Pyrrolidon-Triazol-Ligand (D).

Strukturell ähnliche Liganden mit nur einem Phosphinsubstituenten an dem Triazolring, werden von *Maarseveen* et al. beschrieben und als „Clickphine“ bezeichnet (Abbildung 2–26, B)).[135] Erste Versuche zeigen deren hohen Nutzen in Pd-katalysierten allylischen Alkylierungsreaktionen.

Eine Vielzahl von P-chirogenen Triazol-Phosphin-Liganden mit verschiedensten Substituenten am Phosphoratom oder Triazolring wurden von *Kann* und Mitarbeitern dargestellt (Abbildung 2–26, C)).[136] Ihr Potential in der asymmetrischen Katalyse wird zur Zeit getestet. Chirale Phosphin-Triazol-Gerüste mit diversen Substituenten, so genannte „ChiraClick“-Liganden, konnten in hohen Ausbeuten dargestellt werden und könnten in Palladium-katalysierten asymmetrischen *Michael*-Additionen Verwendung finden.[136] Erste Tests in der asymmetrischen *Michael*-Addition unter Verwendung von chiralen Organokatalysatoren mit Pyrrolidin-Triazol-Ligandengerüst zeigen hohe Ausbeuten bei exzellenter Stereoselektivität (Abbildung 2–26, D)).[137]

Ein beeindruckendes Beispiel der Verwendung der Klick-Reaktion um tridentate Pincer Liganden äußerst effizient darzustellen, wird von *Gandelman* und Mitarbeitern beschrieben (Abbildung 2–27).[138,139] Innerhalb der Pincer-Ligandenstruktur spielt der Triazolring eine zentrale Rolle, indem er über das C-5-Kohlenstoffatom an ein Pd-Atom koordiniert. Die unter basischen Bedingungen geformten Komplexe stellen einige der potentesten Katalysatoren für die *Heck*-Reaktion dar und sind zudem luftstabil.

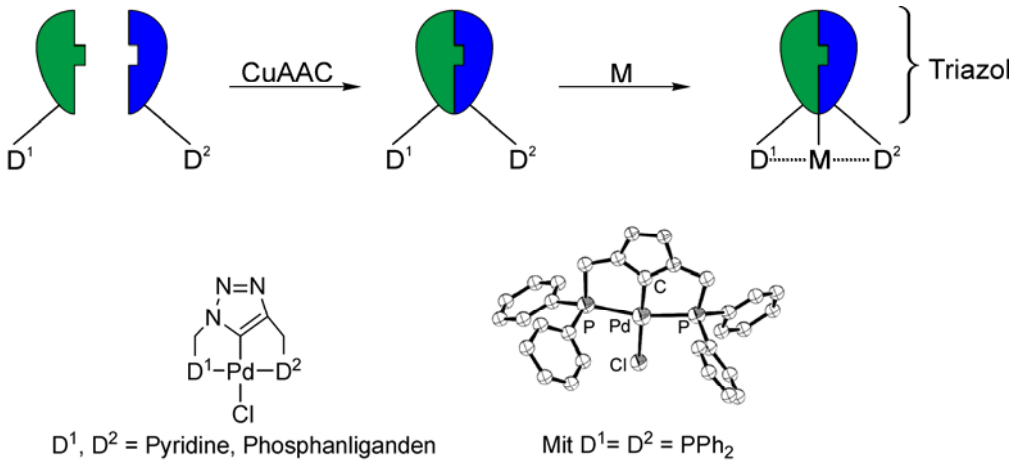


Abbildung 2–27: Schema der Darstellung von CuAAC-basierten Pincer-Liganden sowie Kristallstruktur eines Pd-Komplexes (H-Atome nicht dargestellt).[138,139]

1,3-Butadiin kann mit verschiedenen Aziden effektiv zu bidentaten Bis-1,2,3-triazolbasierten Liganden umgesetzt werden, bei denen zwei Triazolringe in der 4,4′-Position direkt miteinander verknüpft sind. Mit Ruthenium(II) oder Rhenium(I) bilden diese Metallkomplexe

aus, wovon in Abbildung 2–28 exemplarisch ein 1:3 –Ruthenium(II*)*-Komplex und ein 1:1-Rhenium(*I)*-Komplex abgebildet sind.[140,141] Kohlenmonoxid und ein Chloridion sättigen die Koordinationsphäre des Re(I) als weitere Liganden ab.

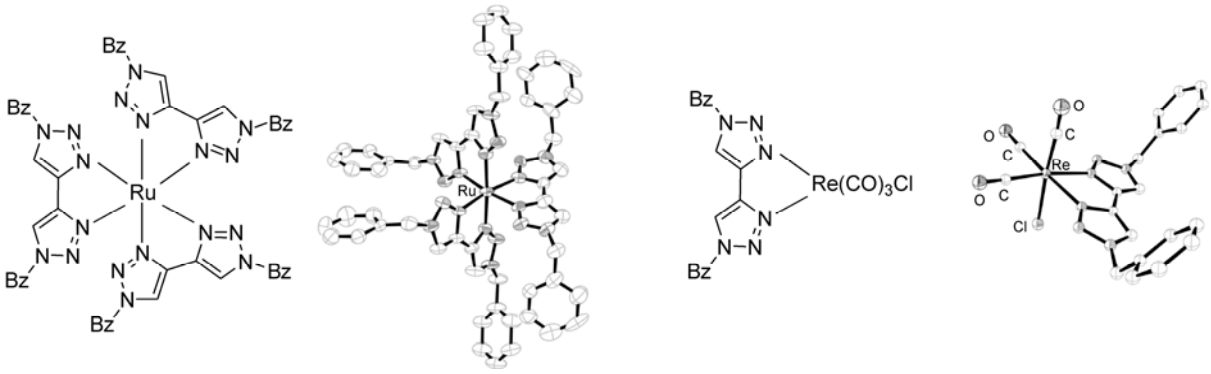


Abbildung 2–28: Kristallstrukturen von Komplexen mit bidentaten 4,4´-Bi-1,2,3-Triazol-Liganden. [140,141]

Triazolbasierte Monophosphinliganden die mit Palladium(0) äußerst potente Katalysatorkomplexe für die *Suzuki-Miyaura*-Kupplung und Aminierungsreaktionen von Arylchloriden bilden, wurden in einer Cycloaddition von Bromomagnesiumacetylenen und Arylaziden erhalten (Abbildung 2–29).[142] Die gebildeten 1,5-disubstituierten 4-Halomagnesiumtriazole[143] wurden von Chlorphosphin abgefangen und setzten die 1,4,5-trisubstituierten Triazolliganden frei. Diese Reaktion erfüllt zwar nicht die Kriterien einer Klick-Reaktion, jedoch zeigen die gewonnenen Triazol-Liganden bzw. deren Palladiumkomplexe eine äußerst hohe Aktivität in Kreuzkupplungsreaktionen mit diversen Substraten und den Nutzen des Triazolrings als koordinierendes Element.

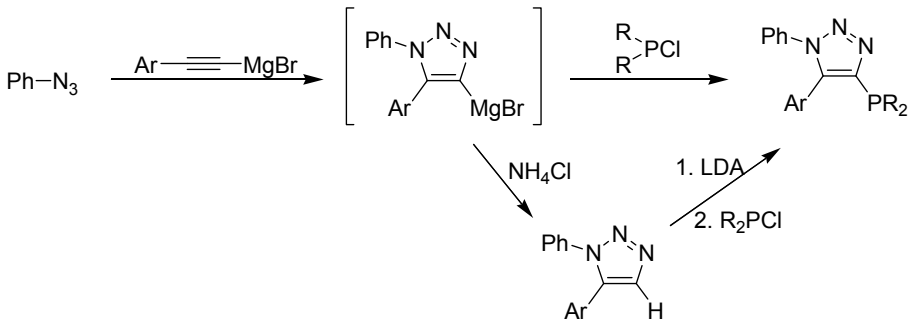


Abbildung 2–29: Darstellung von 1,4,5-trisubstituierten Triazolen ausgehend von Bromomagnesiumacetylenen.

Albrecht und Mitarbeiter nutzen die Klick-Reaktion um Triazolringe mit verschiedensten Substituenten zu generieren und diese mit Methyliodid regioselektiv in das entsprechende Triazoliumsalz zu überführen (Abbildung 2–30). Die C-H-Bindung des Triazolrings konnte

direkt mit $Pd(OAc)_2$ unter Bildung des dargestellten binuklearen Triazol-Carbenkomplexes metalliert werden.[144] Mit anderen Übergangsmetallionen wie Ru(II), Rh(I) und Ir(I) konnten mononukleare 1,3,4-trisubstituierte 1,2,3-Triazoliumkomplexe durch Ummetallierung erhalten werden. Der Ansatz der Darstellung der NHC-Komplexe ist von besonderem Interesse für die Anwendung in der Katalyse bedingt durch die Möglichkeit, diverse Triazolsubstrate einzusetzen und potentiell mit diversen Übergangsmetallionen zu katalytisch aktiven NHC-Komplexen umsetzen zu können.

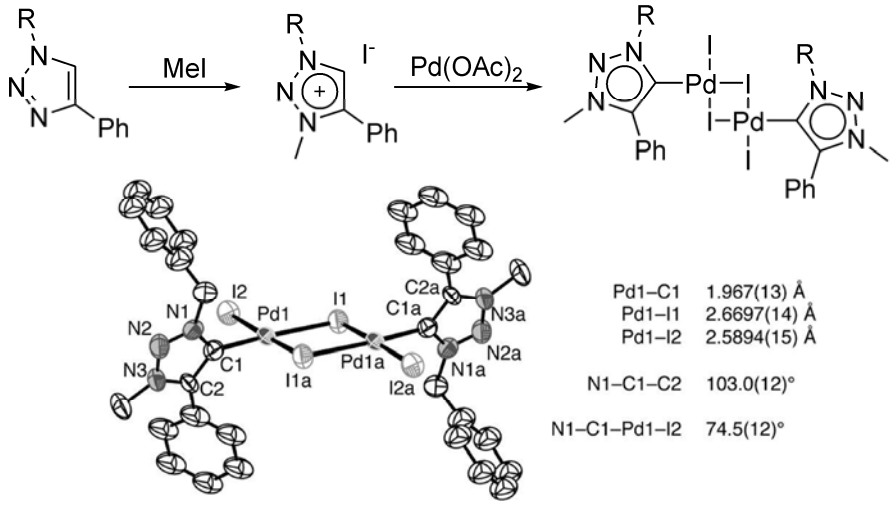


Abbildung 2–30: Synthese von triazol-basierten Carbenen und Kristallstruktur eines binuklearen Triazolyliden-Palladium-Komplexes.[144]

In bifunktionalen chiralen Liganden stellt zum einen der Triazolring den integralen Bestandteil des metallchelatisierenden Systems dar, zum anderen können diese Ligandensysteme leicht unter Verwendung der Klick-Reaktion über den Triazolring in (Bio)moleküle integriert werden (Abbildung 2–31). Das Ligandengerüst besteht aus Triazolringen und Glycin- oder Alaninresten und bildet mit Technetium(III) und Rhenium(I) sehr stabile Komplexe die *in vitro* und *in vivo* beständig sind. Daher eignen sie sich sehr gut als radioaktive Marker von Biomolekülen.[145]

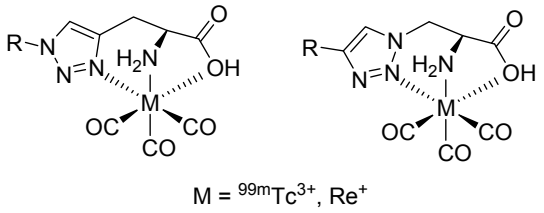


Abbildung 2–31: Technetium und Rhenium-Komplexe für die Radiomarkierung.

2.2.6 Klick-Chemie als Polymerisationsreaktion

Aufgrund ihrer hohen Effizienz hat die Klick-Reaktion auch in den Polymer- und Materialwissenschaften Einzug gehalten und sich dort als ein wichtiges Synthesewerkzeug bewiesen (ausgewählte Übersichtsartikel[91,92,96-109]). 2004 wurde zum ersten Mal die Verwendung der Klick-Reaktion für die effiziente Synthese von Dendrimeren bis zur vierten Generation beschrieben.[146] In einem konvergenten Wachstum konnten *Hawker*, *Fréchet*, *Sharpless*, *Fokin* und Mitarbeiter Dendrimere verschiedener Generationen in exzellenten Ausbeuten und hoher Reinheit durch einfache Aufarbeitungsschritte wie Extraktion oder Ausfällen erhalten, ohne eine Kupplungskomponente im Überschuss einsetzen zu müssen (Abbildung 2–32).

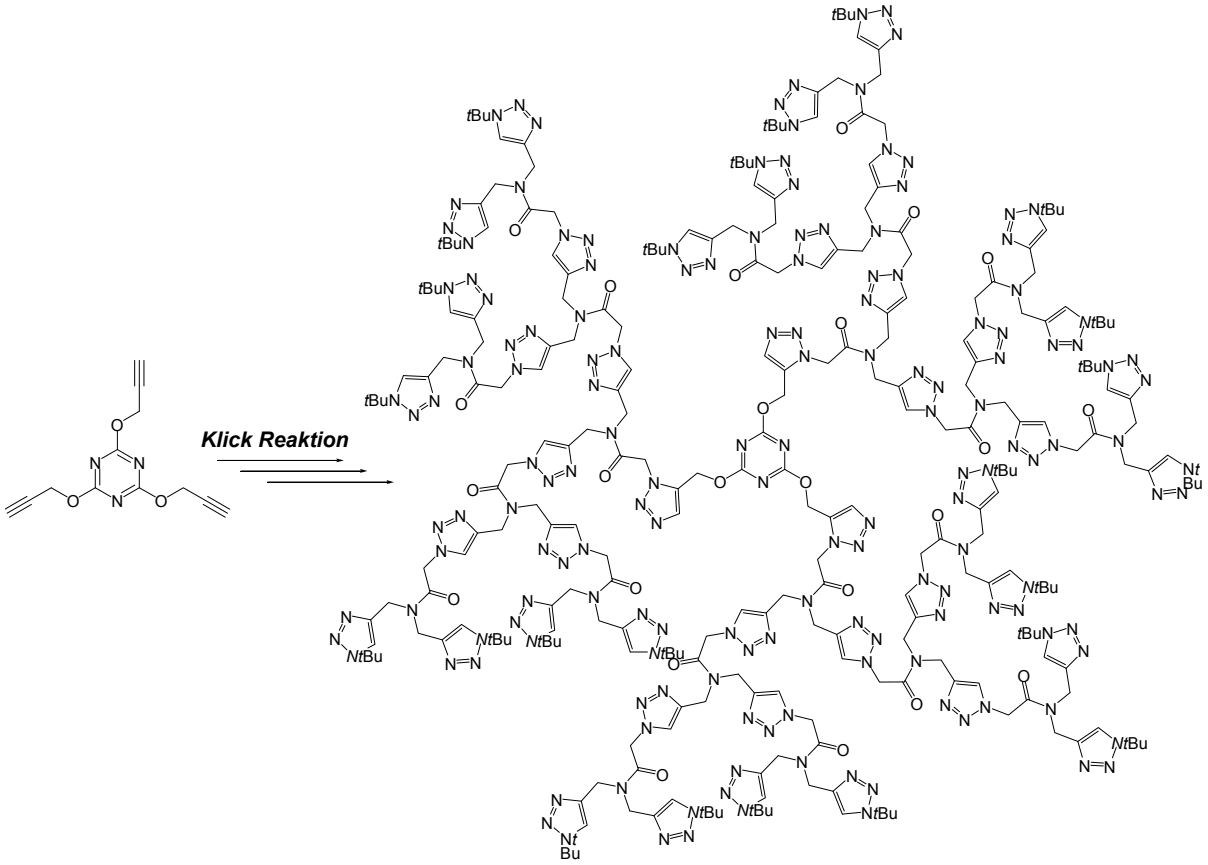


Abbildung 2–32: Unter Verwendung der CuAAC wird das Dendrimer der 3. Generation im letzten Kupplungsschritt in 92% Ausbeute erhalten.

Beeindruckend bei diesem Ansatz ist die Möglichkeit der Wahl einer ganzen Reihe von B_3-Kern-, AB_2-Monomer- sowie Endketten-Bausteinen nach einem Baukastenprinzip, welches den Zugang zu einer großen Vielfalt an strukturell verschiedenartigen Dendrimeren eröffnet (Abbildung 2–33).

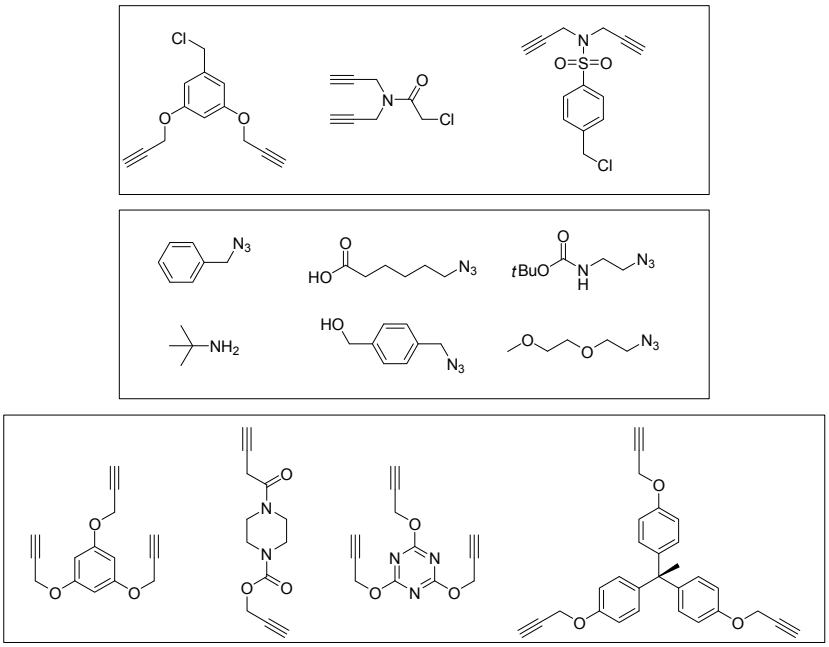


Abbildung 2–33: Nach dem Baukastenprinzip können strukturell verschiedenste Dendrimere durch Verwendung diverser AB_2-Monomer- (oben), Endketten- (mittig) sowie B_3-Kern-Bausteine (unten) generiert werden.

Nachdem der große Nutzen der Klick-Reaktion für den Aufbau von dendrimeren Strukturen gezeigt worden war, wurde die CuAAC zunehmend auch für die Synthese von anderen makromolekularen Strukturen verwendet.

Ghadiri und Mitarbeiter generierten Peptid-analoge Oligomerstrukturen anhand derer sie zeigten, dass Triazolringe sehr gute Amidbindungs-Mimetika darstellen. Es wurden Makrocyclen mit Triazolringen im Rückgrat generiert, die sich zu offenen, hohlen Nanoröhren selbstorganisieren (Abbildung 2–34 a), b)).[D][147] Strukturelle Details konnten mit Hilfe einer Kristallstruktur ermittelt werden. Außerdem konnten in α–helikal faltenden Peptidsträngen Amidbindungen gegen Triazolbindungen ausgetauscht werden, ohne die helikale Konformation zu destabilisieren.[148] Die Röntgenkristallstrukturuntersuchung zeigt eine Aufweitung des Innendurchmessers der α-Helix um 1.8 Å. Im Kristall sind vier α-Helices zu einem Bündel angeordnet in denen Wasserstoffbrücken die Strukturen inter- und intramolekular stabilisieren (Abbildung 2–34 c), d)). An diesen Wasserstoffbrückenbindungen partizipieren auch die Triazole wie Abbildung 2–34 d) zeigt.

[D] Der Ringschluss erfolgte allerdings nicht mit Hilfe der Klick-Reaktion sondern über Amidbindungbildung mit HOAT und PyBOP.

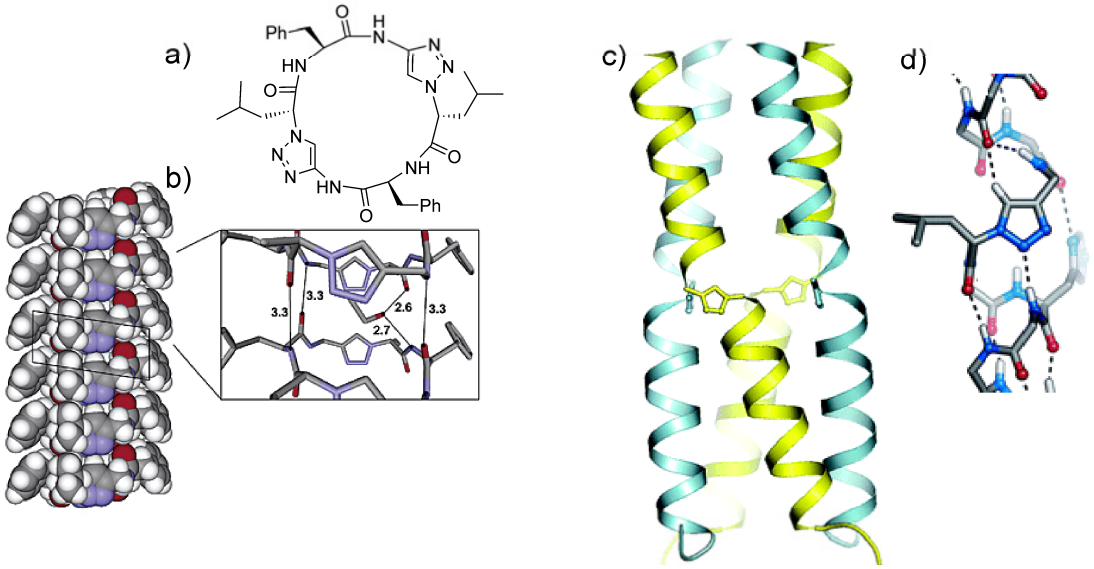


Abbildung 2–34: a) Makrocyclen mit einem Peptid-Triazol-Rückgrat und b) deren Stapelung zu hohlen Tubuli im Kristall;[147] c) Kristallstruktur eines Bündels aus 4 α-Helices mit einem Triazolring im Rückgrat und d) Veranschaulichung der stabilisierenden H-Brücken.[148]

Die Synthese von oligomeren Peptidmimetika, bei denen anstelle von Amidbindungen Triazolverknüpfungen vorliegen, sind 2005 von *Angelo* und Mitarbeitern beschrieben worden.[149] Aufgrund der Triazolverknüpfungen besitzen sie wahrscheinlich eine höhere Resistenz gegenüber enzymatischer Spaltung und daher eine erhöhte Stabilität *in vivo*. Die Dipolmomente der Triazolringe richten sich in entgegengesetzter Orientierung zueinander aus, was eine Zick-Zack-Anordnung der Triazole zur Folge hat. Die Sekundärstruktur ähnelt einem β-Faltblatt wie mit Hilfe von NMR-Untersuchungen nachgewiesen wurde.

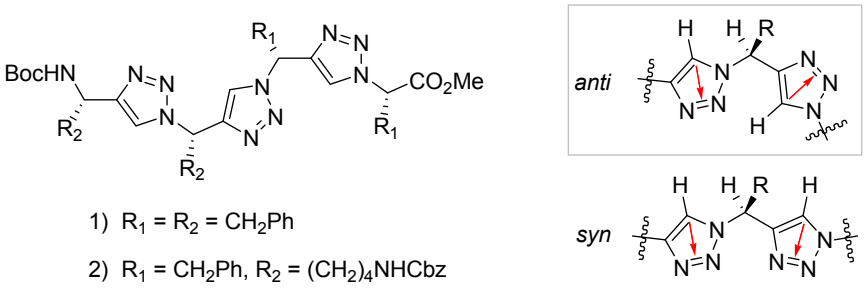


Abbildung 2–35: Peptidmimetika aufgebaut über Triazolverknüpfungen. Die Dipolwechselwirkungen der Triazole resultieren in einer Zick-Zack-Struktur.[149]

Die Klick-Reaktion hat sich mittlerweile als komplementäre Methode zu den meisten der modernen präparativen Polymerisationstechniken erwiesen, wie beispielsweise kationische und anionische ringöffnende Polymerisationen (ROP), ringöffnende Metathesepolymerisation (ROMP), und kontrollierte radikalische Polymerisationen wie Reversible-Addition-

Fragmentation-Chain-Transfer-Polymerisation (RAFT-Polymerisation) und Atomtransferpolymerisation (ATRP).[98] Gerade aber die Kombination der CuAAC mit den bereits bekannten Polymerisationstechniken ermöglicht die Darstellung zahlreicher neuartiger polymerer Architekturen mit zum Teil beeindruckenden Eigenschaften. Insbesondere die Kombination der CuAAC mit der ATRP wird sehr häufig verwendet und eröffnet den effektiven Zugang zu einer Vielzahl neuer Polymere mit maßgeschneiderten Eigenschaften (Abbildung 2–36). Durch die Kombinationen von etablierten Polymerisationstechniken mit der Klick-Reaktion sind dendronisierte Polymere effizient darstellbar, aber auch nichtlineare Polymere wie Makrocyclen, sternförmige Polymere, Blockcopolymere, Propfcopolymere oder Polymernetzwerke. Die CuAAC läuft häufig so effektiv ab, dass die Seitenkettenfunktionalisierung von Polymersträngen quantitativ erfolgt.

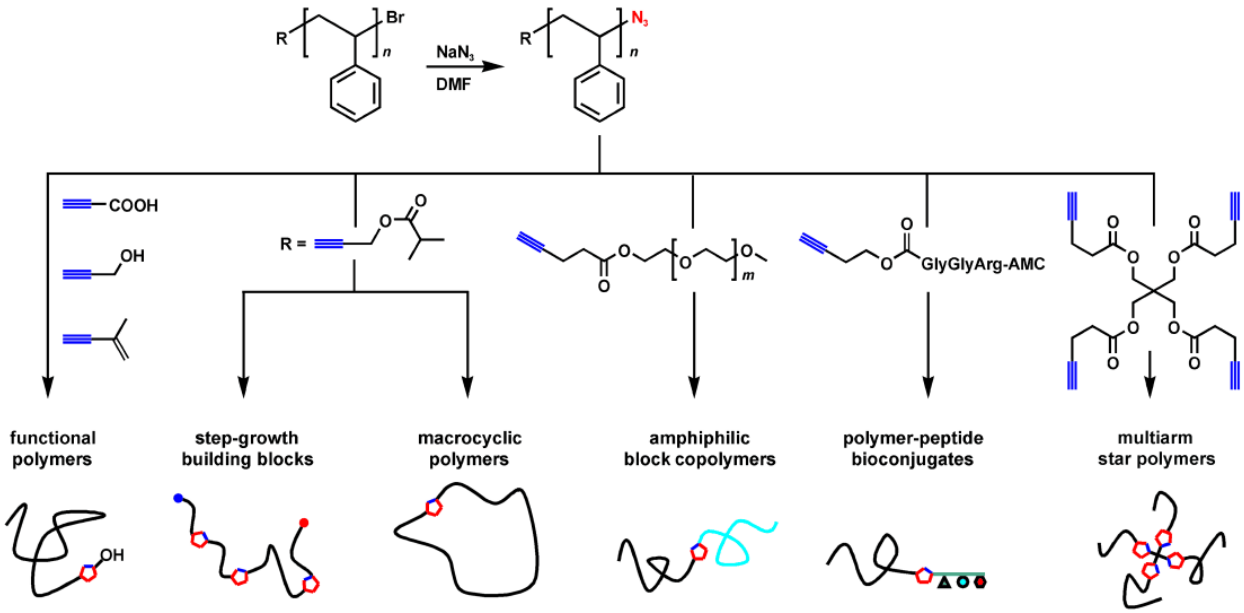


Abbildung 2–36: Über ATRP dargestellte Polymere wie hier am Beispiel des Styrols gezeigt können durch die Klick-Reaktion weiter modifiziert werden und so einen effektiven Zugang zu diversen Polymerarchitekturen ermöglichen.[98]

Grundsätzlich kann man zwei Arten der Darstellung von neuartigen makromolekularen Materialien unterscheiden: die eben angesprochene Modifizierung –also Postfunktionalisierung bereits bestehender makromolekularer Strukturen– und die Nutzung der Klick-Reaktion als eigentliche Polymerisationsreaktion von geeigneten Monomerbausteinen. Da das Thema dieser Dissertation die Nutzung der CuAAC zum Aufbau linearer Foldamerstränge ist, soll folgend nur auf die Beispiele eingegangen werden, bei denen die Poly-CuAAC direkt als Polymerisationsreaktion für die Darstellung von linearen

Polymerstrukturen ausgehend von Azid- und Alkin-funktionalisierten Monomeren verwendet wurde.

Lineare oligomere und polymere Strukturen können über die AB-Polymerisation (A), Abbildung 2–37), die A_2B_2-Polymerisation (B), oder iterativ über abwechselnd CuAAC, Endgruppenaustausch und weitere CuAAC dargestellt werden (C). Polymernetzwerke ergeben sich durch Verwendung von polyvalenten Azid- und Acetylenbausteinen (D).

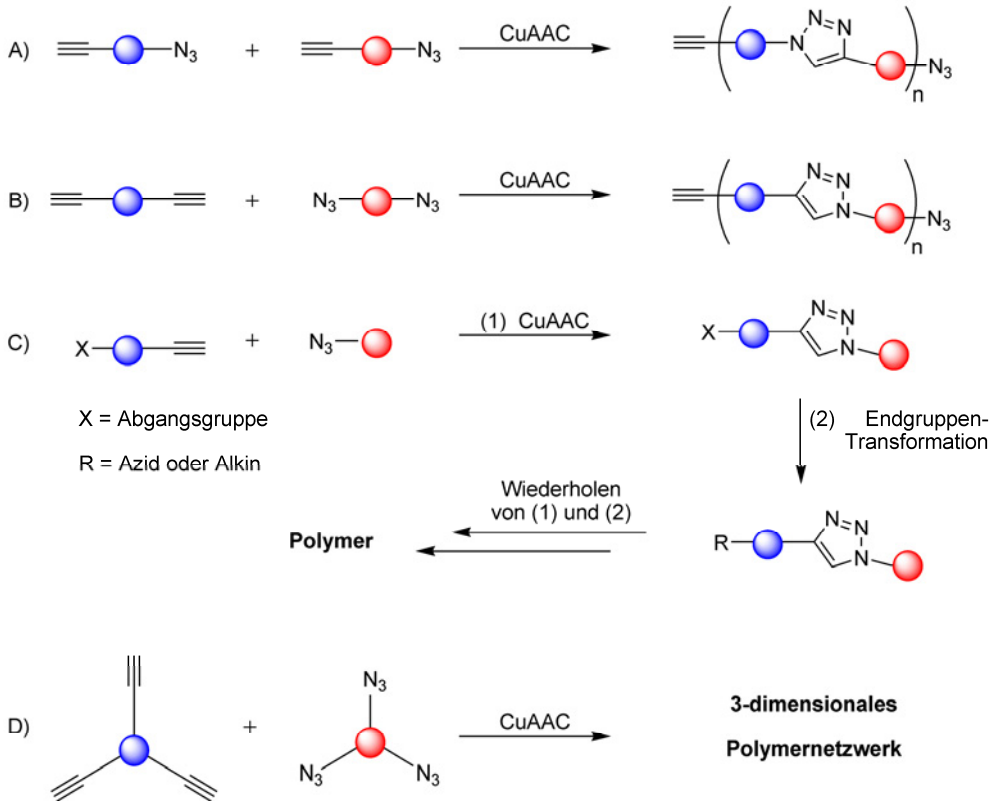


Abbildung 2–37: Schema der Darstellungsmöglichkeiten von linearen Polymeren (A-C) und Polymernetzwerken (D).

Finn und Mitarbeiter verwendeten 2004 zum ersten Mal die Klick-Reaktion als Polymerisationsreaktion für die Darstellung von linearen Polymeren.[150] Eine A_2B_2-Polymerisation der bifunktionalen Azid- und Acetylenbausteine lieferte lineare, jedoch schwer lösliche Polymerstränge (Abbildung 2–38).

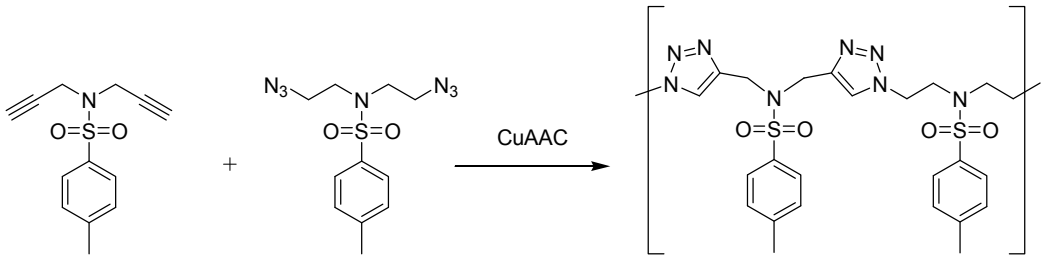


Abbildung 2–38: A_2B_2-Polymerisation für die Darstellung linearer Polymerstränge.

Mit den entsprechenden Polyaziden und Polyacetylenen wurden in A_3B_3-Polymerisationen Polymernetzwerke erhalten, die eine bemerkenswerte Adhäsion an Metalloberflächen aufweisen (Abbildung 2–39). Kupferplatten konnten über die polymere Netzstruktur miteinander verklebt werden, wobei die Adhäsionskraft vergleichbar mit der von Industrieklebern ist (Abbildung 2–39, 1, 2). Das Polymernetzwerk ist aufgebaut aus kovalent verbrückenden Triazolringen und koordinativ kreuzverlinkenden Kupferionen, die auch die starke Wechselwirkung mit der Metalloberfläche bewirken.

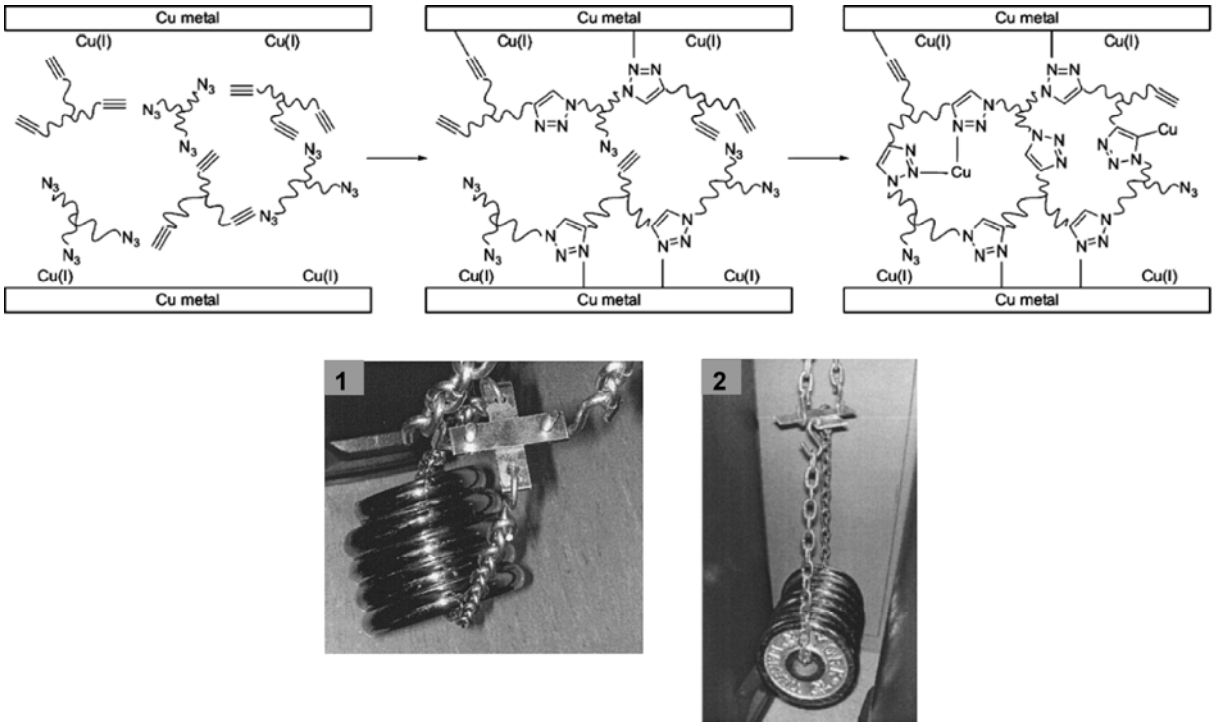


Abbildung 2–39: Die CuAAC von polyvalenten Aziden und Alkinen führt zur Bildung eines Polymernetzwerks, das zudem über Kupferionen-Koordination stabilisiert wird und mit der Kupferoberfläche koordinativ so stark vernetzt ist, dass Metallplatten fest miteinander verklebt werden.

Reek, *Maarseveen* und Mitarbeiter verwendeten die CuAAC, um lineare fluoreszierende Polymere auf Fluorenbasis mit heteroaromatischem Rückgrat darzustellen.[151] Dabei stellte

sich die CuAAC als äußerst robuste Reaktion heraus, die auch nach 170 h noch Aktivität zeigte, dessen Reaktionsergebnis aber empfindlich von den Reaktionsbedingungen abhing. UV-vis, Fluoreszenz und Cyclovoltametrie deuten auf einen eher schwach konjugierten Charakter des Polymerrückgrats hin.

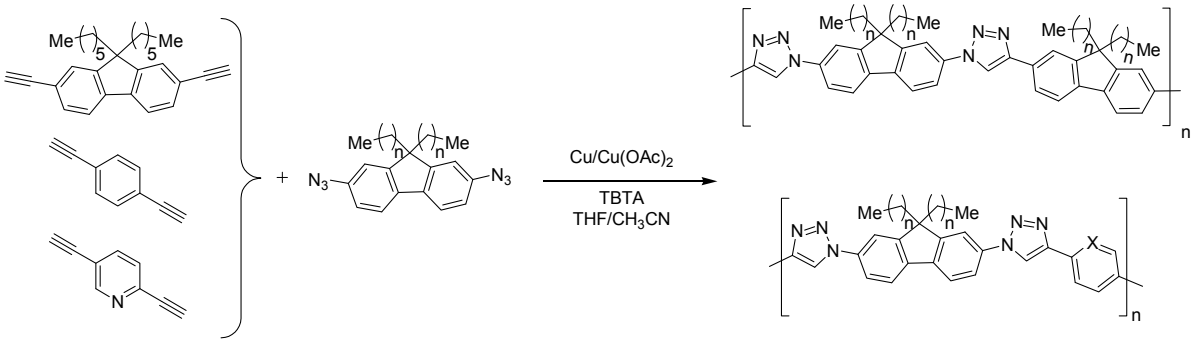


Abbildung 2–40: A_2B_2-CuAAC-Polymerisation für die Darstellung von linearen Polymeren.

Bunz und Mitarbeiter verwendeten diese Triazolverknüpften Fluoren- und Biphenyl-basierten Polymere, um kleine lithographische Markierungen (Quadrate von 1 µm Abmessung) auf Oberflächen zu generieren.[152] Dabei wurde mit einer erhitzten AFM-Spitze die Polymerisationsreaktion in einem organischen Film bestehend aus Diaziden und Di(ethynyl)enen thermisch (nicht Cu-katalytisch) induziert und dadurch (potentiell konjugierte) Polymere lokal sehr präzise „positioniert“.

Qing und Mitarbeiter generierten Polymere, die Perfluorcyclobutylgruppen im Polymerstrang besitzen.[153] Diese Polymere weisen aufgrund der verschieden langen Polyethylenoxidstränge eine gute Löslichkeit bei gleichzeitig hoher thermischer Stabilität auf (TGA: Zersetzung oberhalb 400 °C).

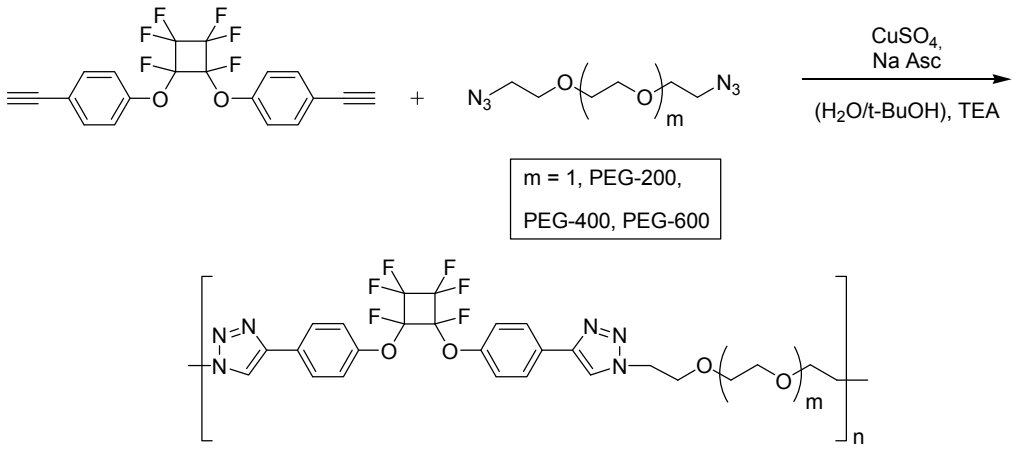


Abbildung 2–41: Gut lösliches, thermisch stabiles Polymer mit Perfluorcyclobutyl- und PEG-Bausteinen im Polymerrückgrat.

Ein bemerkenswertes Beispiel der Verwendung der Klick-Reaktion, um in einer AB-Polymerisation optisch aktive Polymere mit einem Poly-(triazol-phenyl)-Rückgrat darzustellen, wurde von *Yashima* und Mitarbeitern beschrieben.[154] Ausgehend von ein und demselben Monomerbaustein kann durch Wahl des Katalysators entweder eine Poly-CuAAC zu Poly-(1,4-triazol-*alt*-*m*-phenylen)en initiiert oder bei Verwendung eines Rhodium-Katalysators eine Kettenpolymerisation der Acetyleneinheiten zu Poly(phenylacetylen)en initiiert werden. Da letztere Polymere am Polymerrückgrat Azidfunktionalitäten aufweisen, können sie mit der CuAAC mit verschiedenen optisch aktiven Acetylenbausteinen nachträglich funktionalisiert werden. Die Wahl des Acetylenbausteins bezüglich Chiralität oder Polarität erlaubt dabei interessante Einblicke in die Auswirkungen auf die helikale Faltung sowie die Helixhändigkeit.

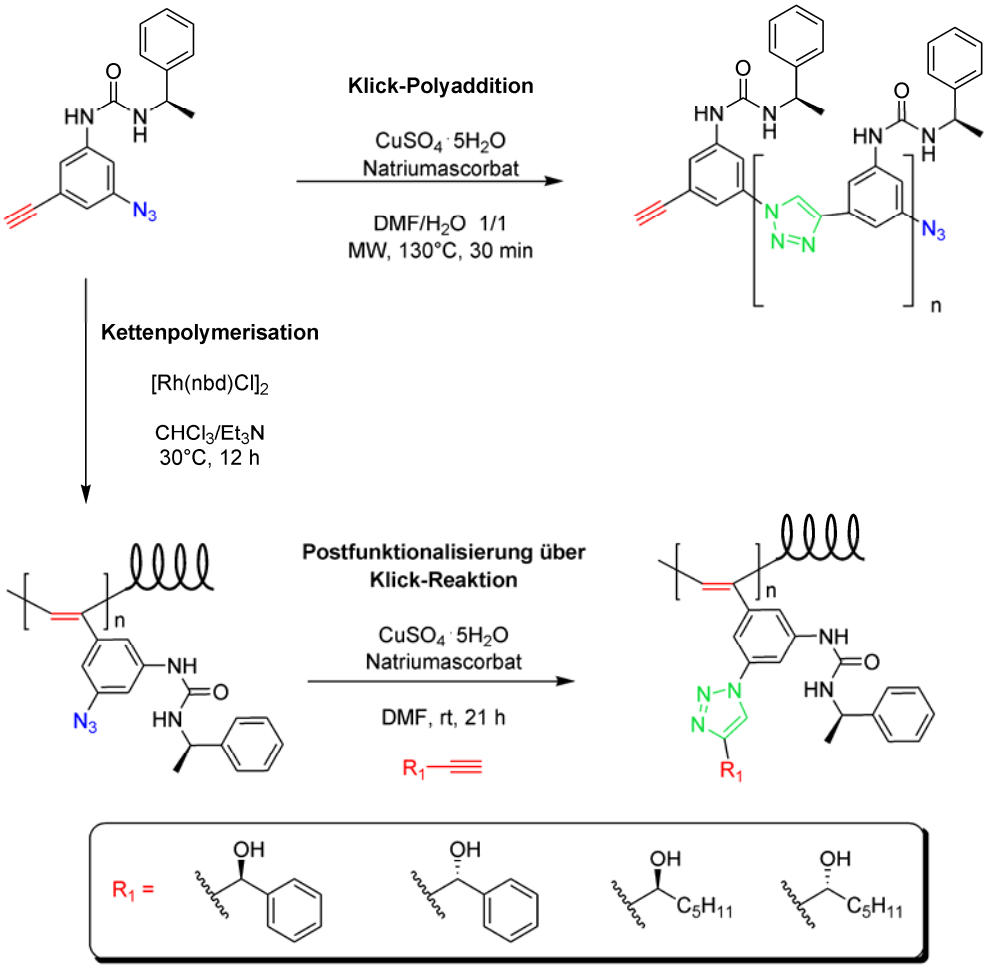


Abbildung 2–42: Das Monomer kann wahlweise über die Poly-CuAAC oder die Rhodium-katalysierte Kettenpolymerisation zu zwei unterschiedlichen Polymeren umgesetzt werden.

Die Klick-Polymerisation wurde bei 130 °C unter Mikrowellenbestrahlung in Gegenwart von $CuSO_4$ und Natriumascorbat durchgeführt.[E] Das isolierte Klick-Polymer zeigt ein helikales Faltungsverhalten, das stark von der Art des Lösungsmittels abhängig ist.

2.3 Zeitgleiche Publikationen mit starker thematischer Nähe

Während der Durchführung und Publikation von Teilen der hier folgend vorgestellten Forschungsarbeiten erschienen zeitgleich in ihrem Inhalt nahe stehende Veröffentlichungen von zwei Forschungsgruppen. Es sind thematisch durchaus parallele Aspekte in diesen Arbeiten zu erkennen, jedoch auch (wesentliche) Unterschiede zu den hier folgend vorgestellten Ergebnissen.

Tabelle 2-1: Chronologische Auflistung von Publikationen die im thematischen Zusammenhang mit den in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnissen stehen.

Jahr	Gruppe	Titel
2007	*Flood*[155]	Can terdentate 2,6-bis/(1,2,3-triazol-4-yl)pyridines form stable coordination compounds?
2008	*Flood*[156]	Pure C-H Hydrogen Bonding to Chloride Ions: A Preorganized Rigid Macrocyclic Receptor
2008	*Craig*[33]	1,2,3-Triazole CH···Cl^- Contacts Guide Anion Binding and Concomitant Folding in 1,4-Diaryl Triazole Oligomers
2008	*Flood*[157]	Strong, Size-Selective, and Electronically Tunable C-H···Halide Binding with Steric Control over Aggregation from Synthetically Modular, Shape-Persistent [3_4]Triazolophanes
2008	*Flood*[158]	Dipole-Promoted and Size-Dependent Cooperativity between Pyridyl-Containing Triazophanes and Halides to Persistent Sandwich Complexes with Iodide

Li et al. synthetisierten in hohen Ausbeuten pyridinzentrierte 2,6-Bis(1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-Liganden, die an den Triazolringen Alkylketten tragen.[155] Mit Fe(II), Ru(II) sowie

[E] Mit ^{1}H-NMR-Untersuchungen konnte die Bildung des 1,5-Regiosiomers, das sich bei erhöhten Temperaturen über die thermisch induzierte Cycloaddition bilden kann, ausgeschlossen werden. Anteilig vorliegende 1,5-regioisomere Verknüpfung würde die Eigenschaften des Polymers stark verändern.

Eu(III)-Ionen konnten Übergangsmetallkomplexe und einige Kristallstrukturen erhalten werden (Abbildung 2–43, a)). Die Charakterisierung der Komplexe erfolgte mit UV/vis-Spektroskopie und Cyclovoltametrie sowie die Vermessung der Kristalle mit der Röntgenkristallstrukturanalyse. Im Gegensatz zu den in dieser Arbeit vorgestellten unterschiedlich substituierten und anspruchsvollen BTP-Strukturen besitzen die von *Li* et al. vorgestellten BTP-Liganden Alkylketten an den Triazolringen und keine Substituenten an dem zentralen Pyridinring, so dass eine weitere Modifizierung nicht möglich ist. Zudem ist dieses BTP-Design auf die Konstruktion von einfachen BTP-Liganden beschränkt. Im Gegensatz dazu konnte in dieser Arbeit bereits während der BTP-Ligandensynthese und Vermessung veranschaulicht werden, dass BTP-Strukturen mit verschiedensten Substituenten effizient darstellbar und weiter modifizierbar sind. Außerdem wird im Folgenden gezeigt, dass BTP-Gerüste aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften für den (sequentiellen) Aufbau von helikal gefalteten oligomeren und polymeren Strängen genutzt werden können.

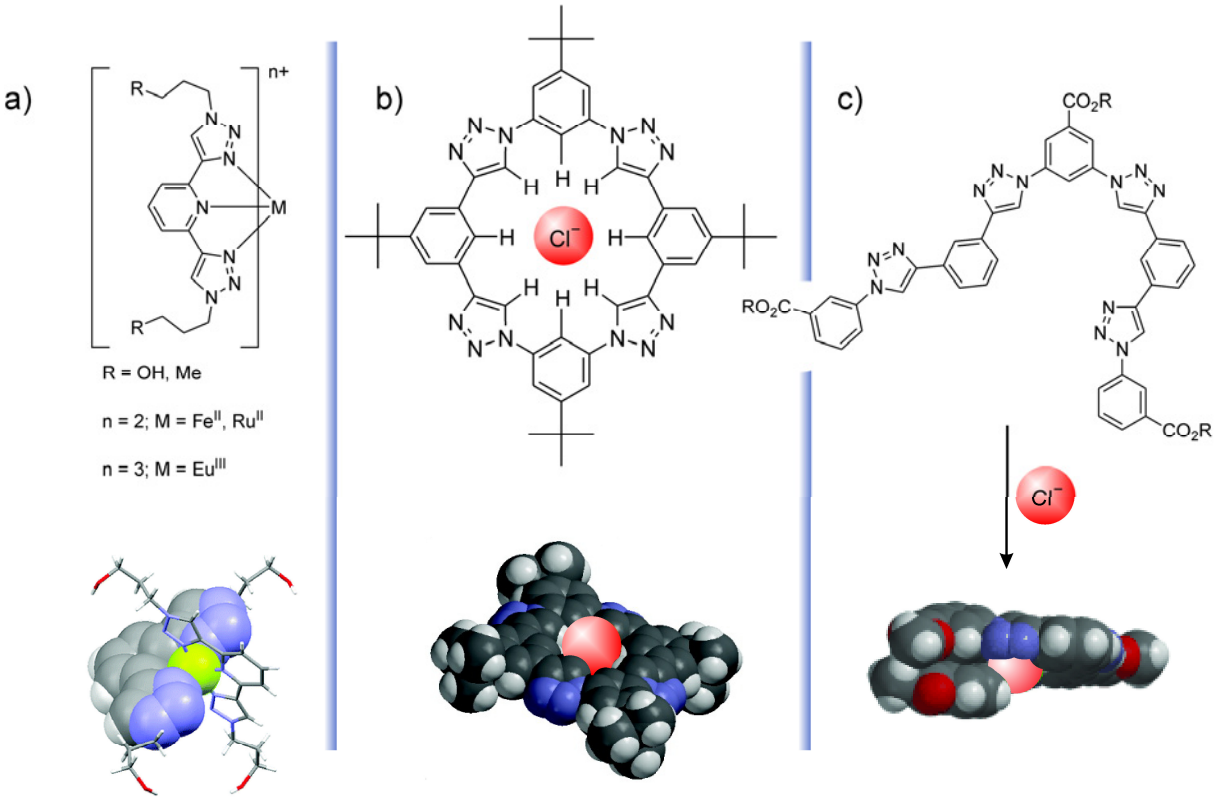


Abbildung 2–43: a) Tridentate BTP-Liganden auf Triazolbasis und Kristallstruktur des $Fe(II)(BTP)_2^{2+}$ -Komplexes;[155] b) Strukturformel eines Makrocyclus mit eingeschlossenem Chloridion und Model (HF/3-21G*);[157] c) Strukturformel des Phenyl-Triazol-Oligomers bestehend aus 9 aromatischen Ringen und zugehöriges Model des helikalen Cl^- -Oligomer-Addukts (Macromol 7.0 Amber* force field).[33]

Auf den Ergebnissen der BTP-Strukturen aufbauend generierten *Flood* und Mitarbeiter unter Verwendung der Klick-Reaktion Makrocyclen mit einem alternierenden Phenyl-Triazol-Rückgrat.[156] Mit Hilfe von UV/vis- und NMR-Untersuchungen konnte eine hohe Affinität der Macrocyclen zu Chloridionen festgestellt werden. Es zeigte sich, dass die polarisiert vorliegenden Triazol-Protonen der Makrocyclen gut mit den Chloridionen unter Ausbildung von C-H···X$^-$ Wasserstoffbrückenbindungen wechselwirken (Abbildung 2–43; b)). Weiterhin wurden in die Macrocyclen auch Pyridinringe[158] integriert sowie die elektronischen Eigenschaften der Substituenten[157] verändert. Es zeigte sich, dass neben den Triazol-C-H auch die Phenyl-C-H-Gruppen (wenn auch begrenzt) mit zugesetzten Halogenidionen wechselwirken. Die Makrocyclen zeigen eine selektiv höhere Wechselwirkung mit Br$^-$ und Cl$^-$ -Ionen, da diese sehr gut in den Hohlraum der Makrocyclen passen, währenddessen die I$^-$-Ionen zu groß und die F$^-$-Ionen zu klein sind für eine effektive Wechselwirkung. Die Interaction eines offenkettigen Oligomers mit Bromidionen ist zwar kleiner als die des entsprechenden Makrocyclus, jedoch führt sie zu einer Anionen-induzierten helikalen Faltung. Die hohe Affinität der Macrocyclen zu Chloridionen könnte von großem Interesse für die Darstellung von Anionenrezeptoren sein.

Craig und Mitarbeiter konnten bei verschiedenen Molekülen mit Phenyl-Triazol-Gerüsten deren Affinität zu Chloridionen durch die Ausbildung von C-H···X$^-$ Wasserstoffbrückenbindungen in Lösung mit 2D-NOESY-NMR-Spektroskopie und im kristallinen Festkörper mit Röntgenkristallstrukturanalyse nachweisen.[33] Sie nutzten die Wechselwirkung der Triazol-Protonen zu den Chloridionen, um kurze Phenyl-*alt*-Triazol-Oligomerenstränge mit Hilfe von Anionengästen in eine helikale Konformation zu falten (Abbildung 2–42; c)). Der wesentlichste Unterschied zu unseren Systemen ist neben der wesentlich kürzeren Kettenlänge die Abwesenheit von Pyridin- oder anderen Heteroaromatenringen, die in Kombination mit den Triazolen die Präorganisation von Strangsegmenten in eine stabile helikale Konformation bewirken können.

2.4 Literaturverzeichnis

[1] E. Buddecke, *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 663-677.

[2] M. G. Bezrukov, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 599-610.

[3] G. McDermott, S. M. Prince, A. A. Freer, A. M. Hawthornthwaite-Lawless, M. Z. Papiz, R. J. Cogdell, N. W. Isaacs, *Nature* **1995**, *374*, 517-521.

[4] B. A. Wallace, K. Ravikumar, *Science* **1988**, *241*, 182-187.

[5] D. A. Langs, *Science* **1988**, *241*, 188-191.

[6] D. A. Langs, *Biopolymers* **1989**, *28*, 259-266.

[7] J. D. Watson, F. H. Crick, *Nature* **1953**, *171*, 737-738.

[8] S. H. Gellman, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173-180.

[9] D. J. Hill, M. J. Mio, R. B. Prince, T. S. Hughes, J. S. Moore, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3893-4011.

[10] E. G. Emberly, N. S. Wingreen, C. Tang, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2002**, *99*, 11163-11168.

[11] P. De Santis, S. Morosetti, R. Rizzo, *Macromolecules* **1974**, *7*, 52-58.

[12] Y. Zhao, J. S. Moore, in *Foldamers: Structure, Properties, and Applications* (Eds.: Hecht S., I. Huc), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, pp. 75-108.

[13] S. Krauthauser, L. A. Christianson, D. R. Powell, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11719-11720.

[14] D. Seebach, P. E. Ciceri, M. Overhand, B. Jaun, D. Rigo, L. Oberer, U. Hommel, R. Amstutz, H. Widmer, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 2043-2066.

[15] D. Seebach, M. Overhand, F. N. M. Kuhnle, B. Martinoni, L. Oberer, U. Hommel, H. Widmer, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 913-941.

[16] J. C. Nelson, J. G. Saven, J. S. Moore, P. G. Wolynes, *Science* **1997**, *277*, 1793-1796.

[17] R. B. Prince, J. G. Saven, P. G. Wolynes, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3114-3121.

[18] *Foldamers: Structure, Properties, and Applications*, (Eds.: S. Hecht, I. Huc), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.

[19] M. A. Balbo-Block, C. Kaiser, A. Khan, S. Hecht, in *Top. Curr. Chem., Vol. 245*, Springer-Verlag, Berlin, **2005**, pp. 89-150.

[20] C. R. Ray, J. S. Moore, in *Poly(arylene ethynylene)s: From Synthesis to Application, Vol. 177*, Springer-Verlag, Berlin, **2005**, pp. 91-149.

[21] R. B. Prince, T. Okada, J. S. Moore, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 233-236.

[22] R. H. Martin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, *13*, 649.

[23] S. D. Han, A. D. Bond, R. L. Disch, D. Holmes, J. M. Schulman, S. J. Teat, K. P. C. Vollhardt, G. D. Whitener, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3223-3227.

[24] M. Goodman, S. C. Chen, *Macromolecules* **1970**, *3*, 398-402.

[25] M. M. Green, N. C. Peterson, T. Sato, A. Teramoto, R. Cook, S. Lifson, *Science* **1995**, *268*, 1860-1866.

[26] G. S. Hanan, J.-M. Lehn, N. Kyritsakasb, J. Fischer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 765-766.

[27] J.-M. Lehn, A. Rigault, J. Siegel, J. Harrowfield, B. Chevrier, D. Moras, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1987**, *84*, 2565-2569.

[28] M. Albrecht, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3457-3497.

[29] E. C. Constable, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 1450-1451.

[30] B. Hasenknopf, J. M. Lehn, B. O. Kneisel, G. Baum, D. Fenske, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1838-1840.

[31] K. J. Chang, B. N. Kang, M. H. Lee, K. S. Jeong, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12214-12215.

[32] J. Sanchéz-Quesãda, C. Seel, P. Prados, J. deMendoza, I. Dalcol, E. Giralt, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 277-278.

[33] H. Juwarker, J. M. Lenhardt, D. M. Pham, S. L. Craig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3740-3743.

[34] U. I. Kim, J. M. Suk, V. R. Naidu, K. S. Jeong, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11406-11414.

[35] V. Berl, I. Huc, R. G. Khoury, M. J. Krische, J. M. Lehn, *Nature* **2000**, *407*, 720-723.

[36] V. Berl, I. Huc, R. G. Khoury, J. M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2798-2809.

[37] I. Huc, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 17-29.

[38] J. Zhu, R. D. Parra, H. Zeng, E. Skrzypczak-Jankun, X. Cheng Zeng, B. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4219-4220.

[39] B. Gong, H. Zeng, J. Zhu, L. Yuan, Y. Han, S. Cheng, M. Furukawa, R. D. Parra, A. Y. Kovalevsky, J. L. Mills, E. Skrzypczak-Jankun, S. Martinovic, R. D. Smith, C. Zheng, T. Szyperski, X. C. Zeng, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2002**, *99*, 11583-11588.

[40] Z.-T. Li, J.-L. Hou, C. Li, H.-P. Yi, *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 766-778.

[41] E. Yashima, K. Maeda, in *Foldamers: Structure, Properties, and Applications* (Eds.: Hecht S., I. Huc), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, pp. 331-366.

[42] M. B. J. Otten, G. A. Metselaar, J. J. L. M. Cornelissen, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, in *Foldamers: Structure, Properties, and Applications* (Eds.: Hecht S., I. Huc), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, pp. 367-402.

[43] J. Cornelissen, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, N. Sommerdijk, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 4039-4070.

[44] Y. Okamoto, T. Nakano, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 349-372.

[45] T. Nakano, Y. Okamoto, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 4013-4038.

[46] D. A. Lightner, J. E. Gurst, in *Organic Conformational Analysis and Stereochemistry from Circular Dichroism Spectroscopy*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, pp. 423-454.

[47] N. Berova, K. Nakanishi, in *Circular Dichroism Principles and Applications* (Eds.: Berova N., K. Nakanishi, R. B. Woody), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, pp. 337-376.

[48] E. Yashima, K. Maeda, *Macromolecules* **2008**, *41*, 3-12.

[49] E. Yashima, K. Maeda, T. Nishimura, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 42-51.

[50] K. Maeda, E. Yashima, *Top. Curr. Chem.* **2006**, *265*, 47-88.

[51] M. S. Gin, T. Yokozawa, R. B. Prince, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2643-2644.

[52] R. B. Prince, L. Brunsveld, E. W. Meijer, J. S. Moore, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 228-230.

[53] L. Brunsveld, R. B. Prince, E. W. Meijer, J. S. Moore, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1525-1528.

[54] R. B. Prince, S. A. Barnes, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2758-2762.

[55] A. Tanatani, M. J. Mio, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1792-1793.

[56] M. Inouye, M. Waki, H. Abe, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2022-2027.

[57] H. Abe, N. Masuda, M. Waki, M. Inouye, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16189-16196.

[58] M. Waki, H. Abe, M. Inouye, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3119-3121.

[59] M. Waki, H. Abe, M. Inouye, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3059-3061.

[60] H. Gu, Y. Nakamura, T. Sato, A. Teramoto, M. M. Green, C. Andreola, N. C. Peterson, S. Lifson, *Macromolecules* **1995**, *28*, 1016-1024.

[61] H. Jiang, C. Dolain, J. M. Leger, H. Gornitzka, I. Huc, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1034-1035.

[62] D. Pijper, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3693-3696.

[63] C. R. Cantor, P. R. Schimmel, *Biophysical Chemistry*, Freeman, New York, **1980**.

[64] V. A. Bloomfield, D. M. Crothers, I. Tinoco, *Physical Chemistry of Nucleic Acids*, Harper & Row, New York, **1974**.

[65] T. Yamamoto, T. Maruyama, T. Ikeda, Sisido, Masahiko, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1306-1307.

[66] D. M. Bassani, J. M. Lehn, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, *134*, 897-906.

[67] A. Chakrabartty, R. L. Baldwin, in *Adv. Protein Chem., Vol. 46*, Academic press, San Diego, **1995**, pp. 141-176.

[68] M. S. Gin, J. S. Moore, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 135-138.

[69] S. T. Howard, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10269-10274.

[70] G. S. Hanan, U. S. Schubert, D. Volkmer, E. Riviere, J.-M. Lehn, N. Kyritsakas, J. Fischer, *Can. J. Chem.* **1997**, *75*, 169.

[71] D. M. Bassani, J.-M. Lehn, D. Fenske, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1845-1847.

[72] M. Ohkita, J.-M. Lehn, G. Baum, D. Fenske, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3471-3481.

[73] K. M. Gardinier, R. G. Khoury, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 4124-4131.

[74] J.-L. Schmitt, A.-M. Stadler, N. Kyritsakas, J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 1598-1624.

[75] L. A. Cuccia, J.-M. Lehn, J.-C. Homo, M. Schmutz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 233-237.

[76] A. Petitjean, L. A. Cuccia, J.-M. Lehn, H. Nierengarten, M. Schmutz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1195-1198.

[77] B. Gong, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4336-4342.

[78] H. Jiang, J.-M. Léger, C. Dolain, P. Guionneau, I. Huc, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8365-8374.

[79] H. Jiang, J.-M. Léger, I. Huc, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3448-3449.

[80] I. Huc, V. Maurizot, H. Gornitzka, J. M. Léger, *Chem. Commun.* **2002**, 578-579.

[81] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056-2075.

[82] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.

[83] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604-637.

[84] R. Huisgen, G. Szeimies, L. Moebius, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2494.

[85] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *The Conservation of Orbital Symmetry*, Verlag Chemie GmbH, Weinheim, **1970**.

[86] K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863-909.

[87] G. W. Goodall, W. Hayes, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 280-312.

[88] R. Huisgen, *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 613.

[89] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.

[90] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.

[91] M. Morten, C. W. Tornøe, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952-3015.

[92] M. Meldal, *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 1016-1051.

[93] V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51-68.

[94] Y. L. Angell, K. Burgess, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1674-1689.

[95] G. C. Tron, T. Pirali, R. A. Billington, P. L. Canonico, G. Sorba, A. A. Genazzani, *Med. Res. Rev.* **2008**, *28*, 278-308.

[96] J. A. Johnson, M. G. Finn, J. T. Koberstein, N. J. Turro, *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 1052-1072.

[97] J.-F. Lutz, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1036-1043.

[98] J.-F. Lutz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1018-1025.

[99] C. J. Hawker, K. L. Wooley, *Science* **2005**, *309*, 1200-1205.

[100] B. Le Droumaguet, K. Velonia, *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 1073-1089.

[101] P. Lecomte, R. Riva, C. Jerome, R. Jerome, *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 982-997.

[102] W. H. Binder, R. Sachsenhofer, *Macromol. Rapid Commun.* **2007**, *28*, 15-54.

[103] W. H. Binder, R. Sachsenhofer, *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 952-981.

[104] P. Lundberg, C. J. Hawker, A. Hult, M. Malkoch, *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 998-1015.

[105] H. Nandivada, X. Jiang, J. Lahann, *Adv. Mater.* **2007**, *19*, 2197-2208.

[106] D. Fournier, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1369-1380.

[107] R. J. Pieters, D. T. S. Rijkers, R. M. J. Liskamp, *QSAR & Combinatorial Science* **2007**, *26*, 1181-1190.

[108] I. Aprahamian, O. S. Miljanic, W. R. Dichtel, K. Isoda, T. Yasuda, T. Kato, J. F. Stoddart, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 1856-1869.

[109] A. Dondoni, *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 700-708.

[110] V. O. Rodionov, S. I. Presolski, D. Díaz, V. V. Fokin, M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12705-12712.

[111] C. Nolte, P. Mayer, B. F. Straub, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2101.

[112] V. O. Rodionov, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210-2215.

[113] B. F. Straub, *Chem. Commun.* **2007**, 3868-3870.

[114] F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210.

[115] L. Durán Pachón, J. H. Van Maarseveen, G. Rothenberg, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 811-815.

[116] J. Diez, P. M. Gamasa, J. Gimeno, E. Lastra, A. Angel, S. García-Granda, *Organometallics* **1993**, *12*, 2213-2220.

[117] G. O. Jones, D. H. Ess, K. N. Houk, *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 1702.

[118] C. Creutz, *Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 4449-4452.

[119] P. L. Golas, N. V. Tsarevsky, B. S. Sumerlin, K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **2006**, *39*, 6451-6457.

[120] J. A. Burns, J. C. Butler, J. Moran, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2648-2650.

[121] A. E. Speers, C. A. Gregory, B. F. Cravatt, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4686-4687.

[122] J.-c. Meng, V. Fokin, M. G. Finn, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4543-4546.

[123] K. Tanaka, C. Kageyama, K. Fukase, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6475-6479.

[124] T. R. Chan, R. Hilgraf, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853-2855.

[125] V. O. Rodionov, S. I. Presolski, S. Gardinier, Y. H. Lim, M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12696-12704.

[126] W. G. Lewis, F. G. Magallon, V. V. Fokin, M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9152-9153.

[127] S. S. Gupta, J. Kuzelka, P. Singh, W. G. Lewis, M. Manchester, M. G. Finn, *Bioconjugate Chem.* **2005**, *16*, 1572-1579.

[128] C. J. Hawker, V. V. Fokin, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Aust. J. Chem.* **2007**, *60*, 381-383.

[129] C. W. Tornøe, S. J. Sanderson, J. C. Mottram, G. H. Coombs, M. Meldal, *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 312-324.

[130] H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Drug Discovery Today* **2003**, *8*, 1128-1137.

[131] V. D. Bock, R. Perciaccante, P. T. Jansen, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 919-922.

[132] V. D. Bock, D. Speijer, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 971–975.

[133] D. S. Moore, S. D. Robinson, *Adv. Inorg. Chem.* **1988**, *32*, 171-239.

[134] B. Suijkerbuijk, B. N. H. Aerts, H. P. Dijkstra, M. Lutz, A. L. Spek, G. van Koten, R. Gebbink, *Dalton Trans.* **2007**, 1273-1276.

[135] R. J. Detz, S. Arevalo Heras, R. De Gelder, P. W. N. M. Van Leeuwen, H. Hiemstra, J. N. H. Reek, J. H. Van Maarseveen, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3227-3230.

[136] F. Dolhelm, M. J. Johansson, T. Antonsson, N. Kann, *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 477-486.

[137] S. Luo, H. Xu, X. Mi, J. Li, X. Zheng, J.-P. Cheng, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9244-9247.

[138] E. M. Schuster, M. Botoshansky, M. Gandelman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4555-4558.

[139] E. M. Schuster, M. Botoshansky, M. Gandelman, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4631-4634.

[140] U. Monkowius, S. Ritter, B. König, M. Zabel, H. Yersin, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 4597–4606.

[141] J. T. Fletcher, B. J. Bumgarner, N. D. Engels, D. A. Skoglund, *Organometallics* **2008**, *27*, 5430-5433.

[142] D. Liu, Q. Dai, X. Zhang, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4907-4910.

[143] A. Krasinski, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1237-1240.

[144] P. Mathew, A. Neels, M. Albrecht, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13534-13535.

[145] T. L. Mindt, H. Struthers, L. Brans, T. Anguelov, C. Schweinsberg, V. Maes, D. Tourwé, R. Schibli, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15096-15097.

[146] P. Wu, A. K. Feldman, A. K. Nugent, C. J. Hawker, A. Scheel, B. Voit, J. Pyun, J. M. J. Fréchet, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3928-3932.

[147] W. S. Horne, C. D. Stout, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9372-9376.

[148] W. S. Horne, M. K. Yadav, C. D. Stout, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15366-15367.

[149] N. G. Angelo, P. S. Arora, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17134-17135.

[150] D. D. Díaz, S. Punna, P. Holzer, A. K. McPherson, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, M. G. Finn, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2004**, *42*, 4392-4403.

[151] D. J. V. C. van Steenis, O. R. P. David, G. P. F. van Strijdonck, J. H. van Maarseveen, J. N. H. Reek, *Chem. Commun.* **2005**, 4333-4335.

[152] S. Bakbak, P. J. Leech, B. E. Carson, S. Saxena, W. P. King, U. H. F. Bunz, *Macromolecules* **2006**, *39*, 6793-6795.

[153] Y. Zhu, Y. Huang, W.-D. Meng, H. Li, F.-L. Qing, *Polymer* **2006**, *47*, 6272-6279.

[154] S. Kobayashi, K. Itomi, K. Morino, H. Iida, E. Yashima, *Chem. Commun.* **2008**, 3019–3021.

[155] Y. J. Li, J. C. Huffman, A. H. Flood, *Chem. Commun.* **2007**, 2692-2694.

[156] Y. J. Li, A. H. Flood, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2649-2652.

[157] Y. L. Li, A. H. Flood, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12111-12122.

[158] Y. Li, M. Pink, J. A. Karty, A. H. Flood, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17293-17295.

3 Aufgabenstellung

In dieser Forschungsarbeit soll die Kupfer(I)-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition als Schlüsselreaktion eingesetzt werden, um neuartige heteroaromatische Strukturen zu synthetisieren. Hierbei soll die hohe Effizienz der Klick-Reaktion genutzt und der bei der Klick-Reaktion entstehende Triazolring als funktionale und strukturgebende Einheit verwendet werden. Fokus dieser Arbeit stellt die Kombination der Triazolringe mit den Pyridin-Einheiten dar, die in der Ausbildung der pyridinzentrierten 2,6-Bis(1-aryl-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-Einheit (BTP) resultiert. Auf der BTP-Struktur und deren Eigenschaft der konformationellen *anti-anti*-Präorganisation sowie deren Responsivität basierend, werden alle weiteren (makromolekularen) Verbindungen aufgebaut. Das übergeordnete Thema stellt das Design von rigiden Foldamer-Architekturen dar. Die Arbeit umfasst die folgenden Teilaspekte:

Kapitel 4: Synthese unterschiedlicher BTP-Strukturen und Charakterisierung des konformationellen Verhaltens in Lösung und im kristallinen Festkörper sowie Untersuchung der Koordinationschemie mit Übergangsmetallionen;

Kapitel 5: Charakterisierung des Selbstorganisationsverhaltens von BTP-Verbindungen an der Flüssig-Fest-Grenzfläche von Graphit und Untersuchung der molekularen Schaltbarkeit einhergehend mit der Umstrukturierung der Monoschichten;

Kapitel 6: Synthese und Charakterisierung des konformationellen Verhaltens einer neuen Klasse von Oligomeren (Klickamere) verschiedener Länge und unterschiedlichen (partiell-rigiden) Rückgraten. Untersuchung der Struktur-Eigenschaftsbeziehung mittels spektroskopischer Methoden, unterstützt durch strukturaufklärende Kraftfeld-Rechnungen;

Kapitel 7: Design und Syntheseansätze von rigiden Foldamerrückgraten auf Pyridin-*alt*-Triazol-Basis;

Kapitel 8: Übertragung auf die Polymerisation zu konformationell (partiell) rigiden Polymeren mit Heteroaromaten-Rückgrat.

4 Präorganisierte responsive BTP-Einheiten

Lehn und Mitarbeiter entwickelten den Ansatz des „Helizitäts-Codons“, in dem 2,2`-Bipyridin und dem Bipyridin ähnliche Aza-Aren-Strukturen für das Design von Strängen verwendet werden, um helikale Architekturen zu generieren.[1] Merkmal dieses Ansatzes ist die gezielte Aneinanderreihung von konformationell präorganisierten Bausteinen, deren strukturelle Eigenschaften zu der Ausbildung von helikalen Strukturen führt.[2-8] Die konformationelle Präorganisation ist in den besonderen elektronischen Eigenschaften der Aza-Heteroaromaten begründet. Mit diesem Ansatz der „helikalen Faltung durch Präorganisation“ konnten *Lehn* und Mitarbeiter diverse helikale Strukturen generieren, die aufgrund ihrer Rigidität eine hohe Tendenz zur Kristallisation zeigten. Anhand der Kristallstrukturdaten konnten detaillierte Informationen über die helikalen Architekturen gewonnen werden. Längere Oligomerstränge wurden jedoch nur in geringen Ausbeuten erhalten. Auch andere Synthesestrategien wie die Verwendung der vermeintlich effizienteren Kondensation zu Hydrazoneinheiten als verknüpfende Elemente konnten das Problem der geringen Ausbeuten nur teilweise beheben.[4] Um aber artifizielle funktionale helikale Strukturen zu schaffen, die beispielsweise als Transportersysteme oder Ionenkanäle verwendet werden können oder mit Hilfe derer der Mensch in der Natur vorkommende helikale Architekturen verstehen kann, ist eine effiziente Synthese der Zielstrukturen essentiell. Erst die wirtschaftliche, schnelle Synthese von helikalen Architekturen von genau definierter Größe in Verbindung mit der Möglichkeit die Struktur effizient verändern und den Gegebenheiten anpassen zu können, erlaubt es, die Natur zu studieren, deren Wirkungsweise zu verstehen und schließlich imitieren zu können.

Wir wollen in Anlehnung an *Lehn* den Ansatz des “Helizitäts-Codons“ verwenden und mit einer modernen, effizienten Reaktion verbinden, um helikale Architekturen oligomerer und polymerer Natur zu schaffen. Als Schlüsselreaktion für den Aufbau präorganisierter Strukturen und darauf basierender Foldamerarchitekturen verwenden wir die hocheffiziente Kupfer(I)-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition von Arylaziden und Arylacetylenen, besser bekannt unter dem Namen “Klick-Reaktion“. Hierbei sichert die Klick-Reaktion die hohen Ausbeuten jedes einzelnen Reaktionsschritts bei dem Wachstum der Strukturen. Zudem stellt der dabei entstehende Triazolring das zentrale Strukturelement dar und führt in Verbindung mit dem Pyridinring zu der genannten Präorganisation in die hufeisenförmige *anti-anti*-Konformation (Abbildung 4–1). Dem Triazolring kommt also nicht nur die Bedeutung einer verknüpfenden Einheit zu, sondern er stellt in Kombination mit dem Pyridinring den

Schlüsselbaustein innerhalb des Rückgrats dar (Abbildung 4–1, rot hervorgehoben), der für die Eigenschaften der Strukturen maßgebend ist. Die Struktur besteht aus einem zentralen Pyridinring an den zwei Arylringe über zwei Triazole geknüpft sind. Es ergibt sich somit die Bezeichnung 2,6-Bis(1-aryl-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin, kurz BTP. Analog wie im 2,2`-Bipyridin wird die gezeigte *syn-syn*-Konformation durch die Abstoßung der freien Elektronenpaare der N-Atome destabilisiert. Währenddessen stabilisieren H-Brücken die *anti-anti*-Konformation, so dass eine gebeugte hufeisenförmige Struktur resultiert. Bedingt durch die Präorganisation sollten sich die BTP-Strukturen sehr gut als helikogene Einheiten für den Aufbau von helikalen Strukturen eignen. Eine Aneinanderreihung der hufeisenförmigen BTP-Strukturen sollte zu der Ausbildung der in Abbildung 4–1 dargestellten Helix führen.

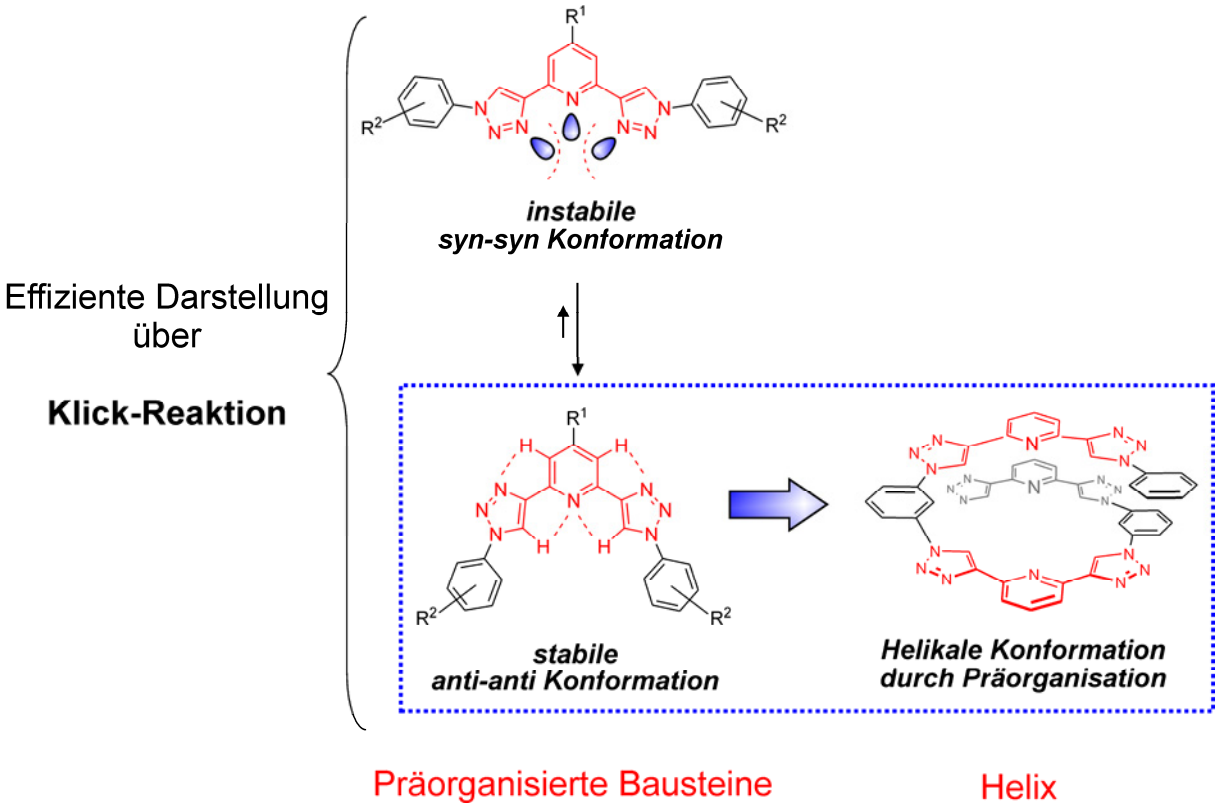


Abbildung 4–1: Klick-Reaktion für die effiziente Synthese von präorganisierten Bausteinen deren Aneinanderreihung zu helikalen Architekturen führt.

Da zu Beginn dieser Arbeit keine Klick-Reaktion bekannt war, die an dem gleichen Heteroaromatengerüst zweimal in Folge abläuft, musste zunächst die Machbarkeit und Effizienz der Synthese der BTP-Bausteine unter Anwendung der Klick-Reaktion überprüft werden. Mehrere in Folge ablaufende Klick-Reaktionen, allerdings mit benzylischen und allylischen Funktionalitäten, waren beispielsweise beschrieben von *Fokin* et al. und *Sharpless*[9,10]. Als die hier beschriebenen Forschungsarbeiten auf dem Gebiet weit

fortgeschritten und dieser Aspekt geklärt war, erschien eine Publikation von *Reek* et al. die u.a. diese Thematik behandelt[11]).

Nach der Synthese der BTP-Verbindungen sollte untersucht werden, ob diese tatsächlich wie vermutet in der *anti-anti*-Konformation vorliegen, eine weitere Grundvoraussetzung für die Konstruktion von helikalen Strukturen.

4.1 Retrosynthese

Aus der retrosynthetischen Betrachtung der BTP-Struktur lässt sich schließen, dass diese aus drei Molekülbausteinen zusammengesetzt ist. Der zentrale Pyridinring geht auf 2,6-Diethynylpyridin zurück, die beiden Arylringe auf zwei Arylazide. Diese drei Einheiten werden über die Klick-Reaktion miteinander unter Bildung der zwei Triazolringe miteinander verknüpft. Nach dem Baukastenprinzip können so verschiedenste Bauelemente A (2,6-Diethynylpyridin) mit diversen Bauelementen B (Arylazide) kombiniert werden. Dadurch sollte die Möglichkeit gegeben sein, eine Vielzahl von unterschiedlich substituierten BTP-Gerüsten zu generieren.

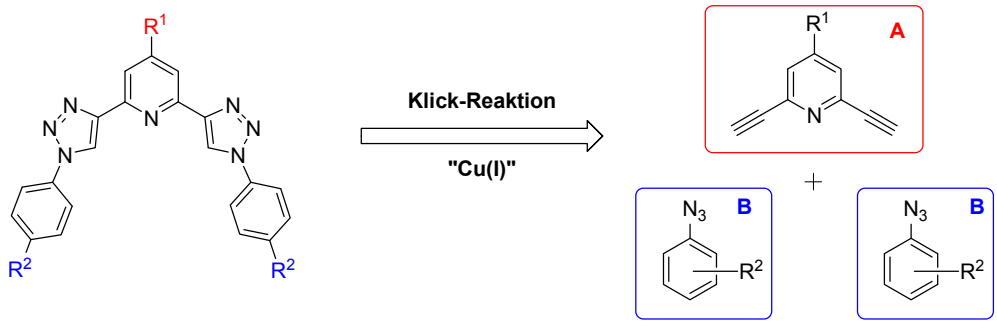


Abbildung 4–2: Retrosynthese des BTP-Gerüstes.

Um zu untersuchen, ob die Klick-Reaktion unabhängig von der elektronischen Natur der Komponenten oder deren Polarität effizient abläuft und somit verschiedenste Startmaterialien toleriert, wurden unterschiedlich substituierte Arylazide und 2,6-Diethynylpyridine synthetisiert und in der Klick-Reaktion miteinander umgesetzt.

4.2 Synthese der Pyridinbausteine

Es wurden zwei 2,6-Diethynylpyridin-Bausteine mit unterschiedlichen Substituenten hergestellt. Während das eine 2,6-Diethynylpyridin-Derivat eine Estergruppe (**1**) und daher

eine verringerte Elektronendichte im Ring besitzt, verfügt das andere 2,6-Diethynylpyridin-Derivat über eine höhere Elektronendichte durch die Ethergruppe als Elektronendonor (**2**).

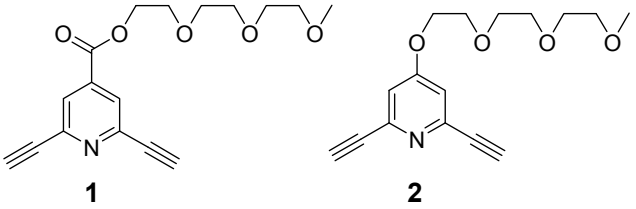
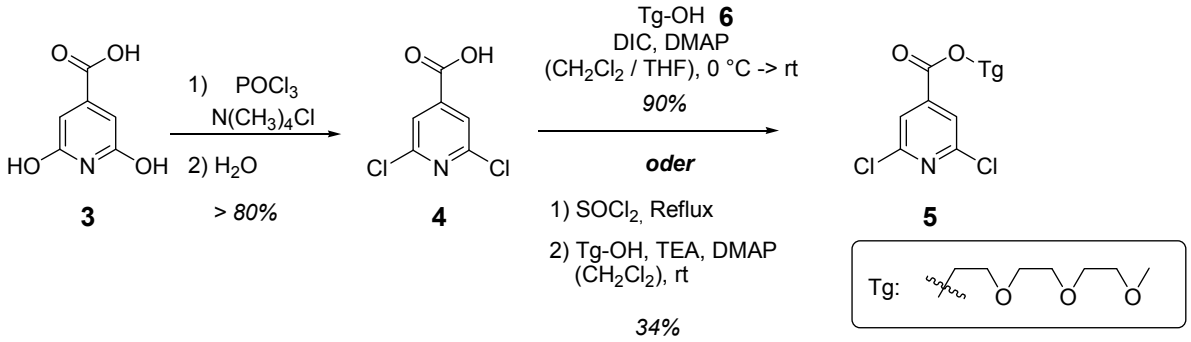


Abbildung 4–3: Akzeptor- und donorsubstituierte 2,6-Diethynylpyridin-Derivate.

Im Folgenden ist zunächst die Synthese des 2,6-Diethynylpyridins **1** mit der Esterfunktionalität beschreiben.

Dieses wurde ausgehend von der kommerziell erhältlichen Citrazinsäure **3** mit Phosphorylchlorid in 2,6-Dichlorisonicotinsäure **4** überführt (Schema 4–1).[12] Es folgte die Umsetzung zum Ester **5** mit Triethylenglycolmonomethylether (**6**) (Triglymealkohol, Tg-OH) unter Verwendung von *N,N'*-Diisopropylcarbodiimid (DIC) als Kupplungsreagenz und *N,N'*-Dimethylaminopyridin (DMAP) in sehr guten Ausbeuten von 90%. Die alternative Synthese der Überführung in das Säurechlorid mit Thionylchlorid und anschließendem Abfangen mit dem Triglymealkohol **6** lieferte das Produkt **5** in geringerer Ausbeute (34%).

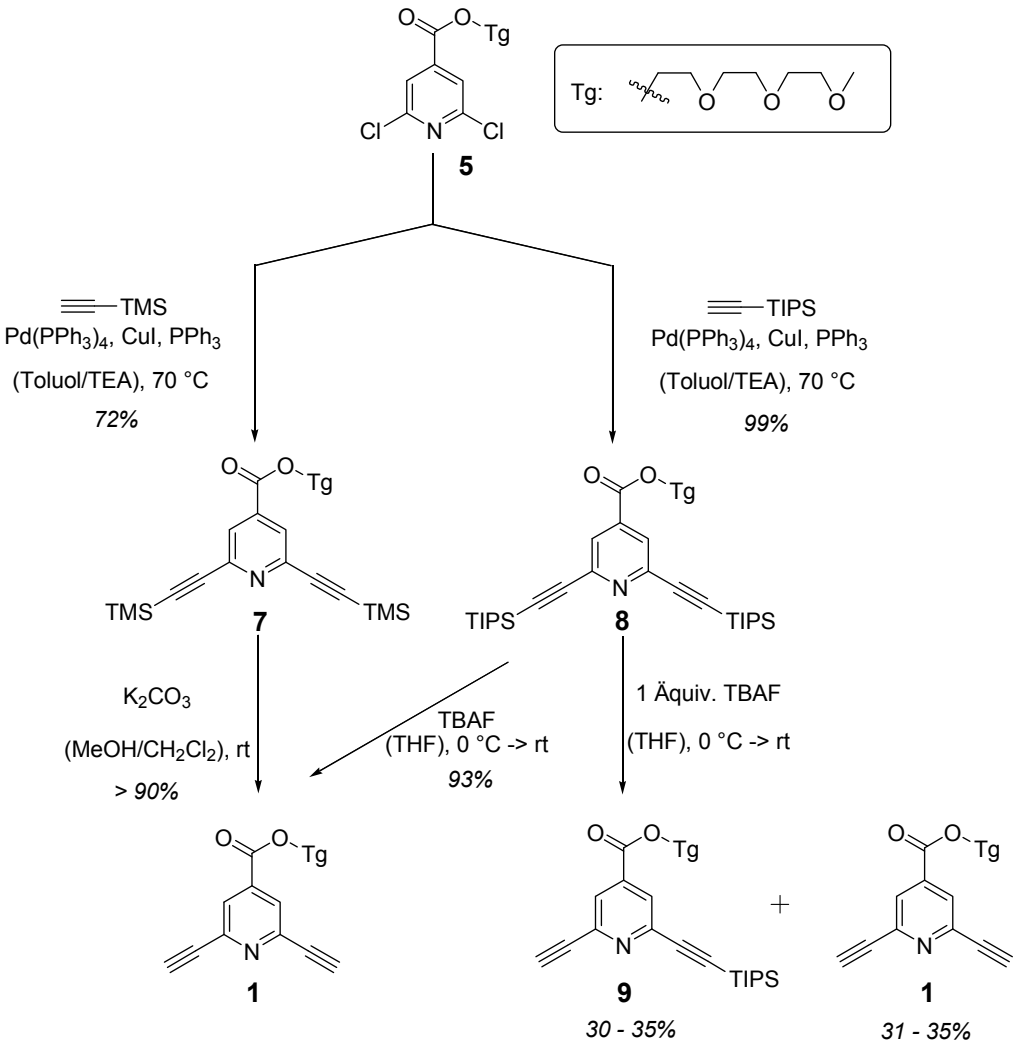


Schema 4–1: Synthese des 2,6-Dichlorisonicotinsäureesters **5**.

Um die generierten BTP-Strukturen als Bausteine für die Synthese von helikal gefalteten Oligomeren- und Polymeren verwenden zu können, wurden polare Triglymealkohol-Seitenketten an die Pyridinbausteine angefügt, um auf der makromolekularen Ebene den solvophoben Effekt für die helikale Faltung nutzen zu können (siehe Abschnitt 4). Außerdem zeigte sich in der späteren Synthese der BTP-Strukturen schnell, dass die Einführung einer polaren Triglymealkohol-Seitenkette **6** erforderlich ist, um die Löslichkeit der BTP-Strukturen zu gewährleisten. Die Einführung der polaren Seitenkette hat aber auch den

Nachteil, dass bei allen folgenden Syntheseschritten nicht mehr durch Umkristallisieren aufgereinigt werden kann, sondern dies säulenchromatographisch erfolgen muss.

Es folgte eine doppelte *Sonogashira*-Kreuzkupplung mit dem Palladium(0)-Katalysator $Pd(PPh_3)_4$, CuI und PPh_3 in einer Toluol-Triethylamin-Mischung.[13,14] Die Kupplung an den Pyridinring erfolgte mit TMS- bzw. TIPS-Acetylen unter Verdrängung der beiden Chloridsubstituenten (Schema 4–2).



Schema 4–2: Synthese von esterfunktionalisierten 2,6-Diethynylpyridins **1** und dessen TIPS-monogeschützten Derivats **9**.

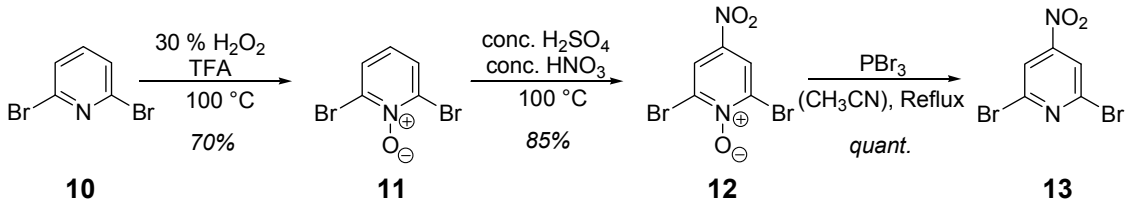
In Abhängigkeit von der verwendeten Silylschutzgruppe an dem Acetylen wurden die beiden silylgeschützten zweifach gekuppelten 2,6-Diethynylpyridinprodukte mit der TMS-Schutzgruppe (**7**) in guter und mit der TIPS-Schutzgruppe (**8**) in sehr guter Ausbeute erhalten. Bei Verwendung der TMS-Gruppe als Silylschutzgruppe kommt es aufgrund derer Labilität bereits bei der Aufarbeitung zur partiellen Abspaltung der Schutzgruppe. Dadurch fällt die

Ausbeute des isolierten TMS-geschützten 2,6-Diethynylpyridins **7** geringer aus, jedoch wird schon anteilig das nachfolgende Produkt, das freie 2,6-Diethynylpyridin **1** erhalten. Die TMS-Schutzgruppe kann einfach durch Protiodesilylierung mit Kaliumcarbonat in Methanol abgespalten werden, wahlweise kann auch das reaktive Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) als Fluoridionenquelle eingesetzt werden. Nach anfänglichen Problemen in der Reproduzierbarkeit der Silylschutzgruppenabspaltung mit TBAF wurden nach der Reaktionsoptimierung folgende Reaktionsbedingungen gewählt: Reaktionsstart bei 0 °C, Auftauen auf Raumtemperatur, Reaktionsverlauf regelmäßig mit Dünnschichtchromatographie kontrollieren und bei vollständig abgelaufener Reaktion zum Abbruch zügig den Reaktionsansatz durch Silicagel filtrieren. Auf diese Weise konnte das Produkt **1** reproduzierbar in einer Ausbeute von über 90% erhalten werden.

Die TIPS-Schutzgruppe ist sterisch so abgeschirmt, dass sie nur unter Einsatz der Fluoridionenquelle TBAF abgespalten werden kann. Dabei brachte die Verwendung des eben beschriebenen Reaktionsprotokolls sehr gute Ergebnisse. Das 2,6-Diethynylpyridin **9**, das an nur einer Acetylengruppe mit der TIPS-Gruppe blockiert ist, wird bei repetitiven Synthesestrategien benötigt, beispielsweise für den schrittweisen Aufbau von makromolekularen Strukturen wie Oligomerensträngen. Verbindung **9** wird ausgehend von dem zweifach TIPS-geschützten 2,6-Diethynylpyridin **8** erhalten, das bei 0 °C mit 1 Äquivalent TBAF versetzt wird. Die Abspaltung nur einer der beiden TIPS-Gruppen am Substrat unterliegt der statistischen Verteilung und neben dem gewünschten monoentschützten Produkt **9** fällt auch das komplett entschützte 2,6-Diethynylpyridin-Derivat **1** an und das Ausgangsmaterial **8** wird reisoliert (Schema 4–2). Daher kann das Produkt **9** nur mit einer variierenden Ausbeute von 30 - 35% erhalten werden.

Bei der Synthese des 2,6-Diethynylpyridins **2** mit elektronenschiebender Etherfunktionalität wurde von 2,6-Dibrompyridin (**10**) ausgegangen. Um dieses in Position 4 funktionalisieren zu können, muss Verbindung **10** zunächst in die entsprechende Nitroverbindung überführt werden wie von *Jenny* und Mitarbeitern beschrieben worden ist.[15] Da die direkte Nitrierung des 2,6-Dibrompyridins zu der anteiligen Substitution von Brom-Atomen in Position 2 führt, muss der Umweg der Überführung in das 2,6-Dibrompyridin-*N*-Oxid **11** gegangen werden (Schema 4–3). Die Mischung aus 30%iger Wasserstoffperoxidlösung und TFA ergibt Trifluorperessigsäure, die dann mit dem Pyridinderivat, ähnlich der Bildung von Epoxiden aus Alkenen, zu dem 2,6-Dibrompyridin-*N*-Oxid **11** reagiert. Durch den dirigierenden Effekt der *N*-Oxid-Funktionalität erfolgt die Nitrierung von Verbindung **11** mit Nitriersäure

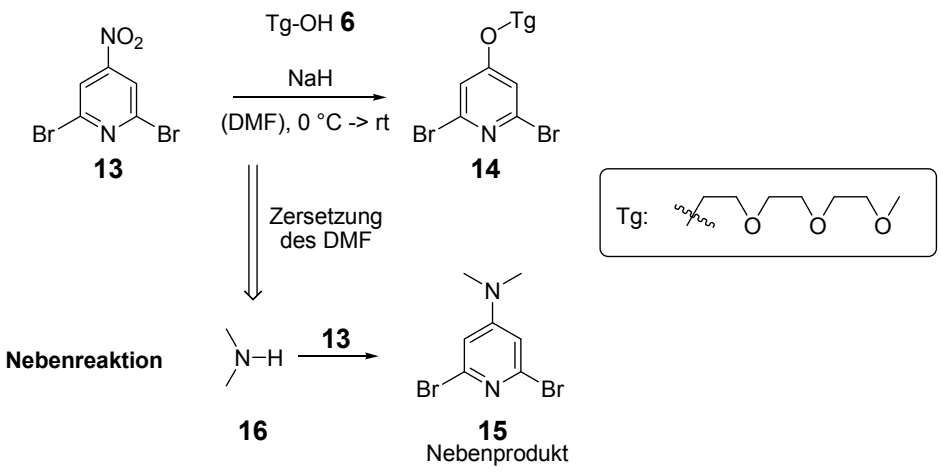
bestehend aus einem Gemisch aus konzentrierter Salpeter- und Schwefelsäure regioselektiv in Position 4 (**12**). Die Reduktion wurde nach einem veränderten Syntheseprotokoll von *Vögtle* in Acetonitril mit PBr_3 durchgeführt.[16] Es stellte sich heraus, dass trockene Lösungsmittel mit einem hohen Siedepunkt verwendet werden müssen, um Nebenproduktbildung zu vermeiden. Hohe Reaktionstemperaturen wirken sich durch den schnellen Reaktionsablauf günstig auf die Reinheit des generierten Produkts aus. Versuche, das günstigere PCl_3 anstatt PBr_3 einzusetzen, erzielten schlechtere Ergebnisse durch längere Reaktionszeiten. Letztlich konnte die Synthese zu Verbindung **13** im 100 g-Labormaßstab mit sehr guten Ausbeuten durchgeführt werden.



Schema 4–3: Synthese von 2,6-Dibrom-4-nitropyridin **13** im 100 g Maßstab.

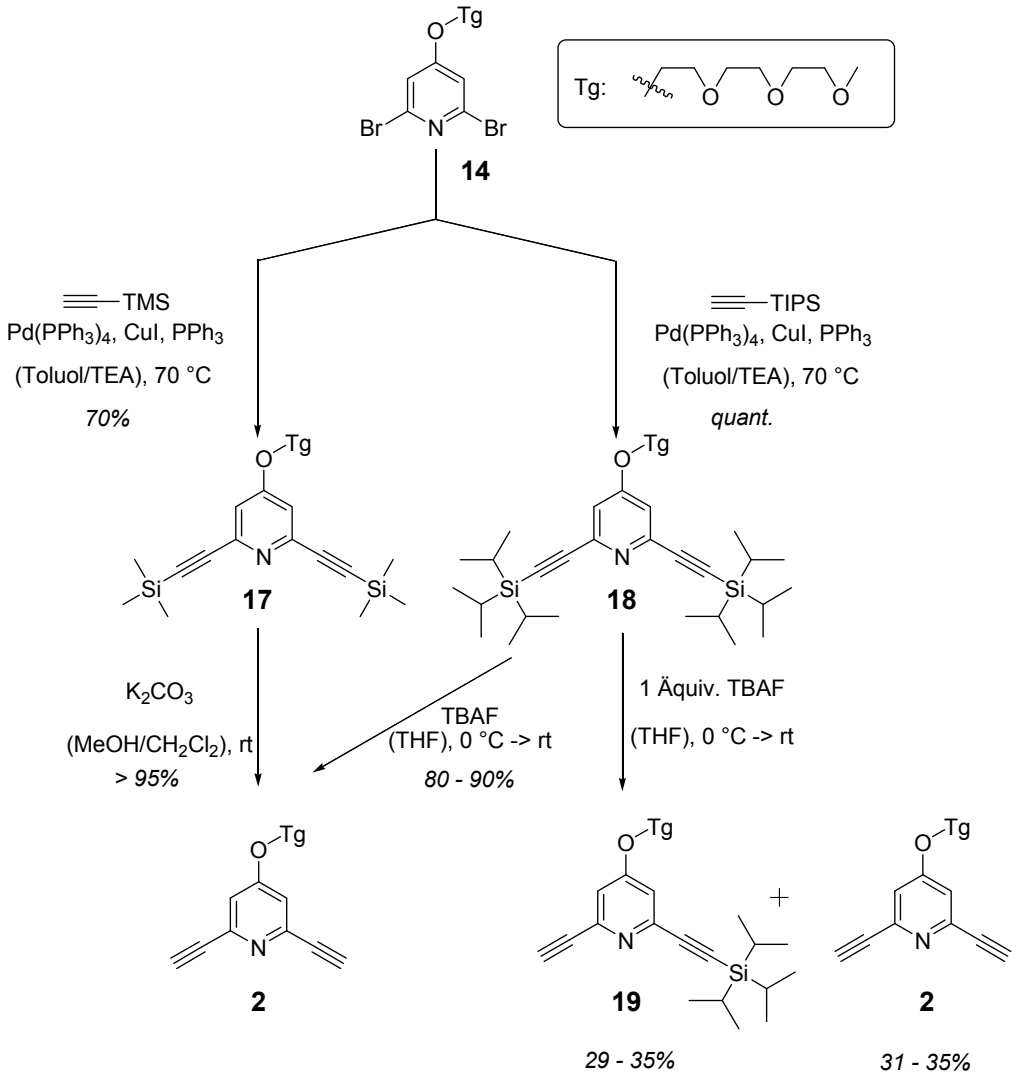
Die Einführung des Triglymealkohols Tg-OH **6** erfolgte über eine nucleophile Substitution der Nitrogruppe am Aromaten **13** in Position 4, ähnlich wie es in der Literatur mit Thiolatanionen oder Aminen beschrieben ist (Schema 4–4).[17,18] In trockenem DMF wurde nicht nur das Produkt **14** generiert, sondern auch anteilig 2,6-Dibromo-*N*,*N*-dimethylpyridin-4-amin (**15**) gebildet, wahrscheinlich durch Reaktion mit im DMF vorliegenden Dimethylamin-Verunreinigungen (**16**).

Bei der Durchführung der Reaktion in trockenem THF konnte die Bildung des Nebenprodukts **15** vermieden werden. Es wurden 0.95 Äquivalente des Triglymealkohols **6** mit 1.07 Äquivalenten NaH deprotoniert, wobei das gebildete Alkoholat die Nitrogruppe nucleophil verdrängt. Höhere Mengen an Alkohol **6** und NaH führten zu der Bildung von Nebenprodukten. Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen konnte das Produkt **14** reproduzierbar in Ausbeuten um 90% erhalten werden.



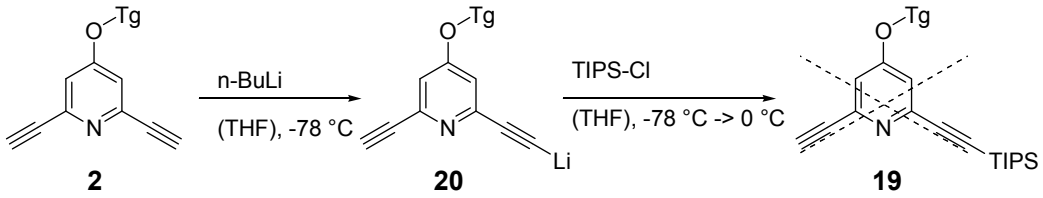
Schema 4–4: Nucleophile Substitution am Aromaten und Nebenreaktion in DMF.

Es folgte die *Sonogashira*-Kreuzkupplung mit TMS-Acetylen oder TIPS-Acetylen in Analogie zu der Darstellung des esterfunktionalisierten 2,6-Diethynylpyridins **1** (Schema 4–5).[13] Auch hier ist die Ausbeute des mit der TMS-Schutzgruppe versehenen 2,6-Diethynylpyridins **17** aufgrund der partiellen Schutzgruppenabspaltung geringer als die des TIPS-geschützten Produkts **18**. Die Abspaltung der TMS-Schutzgruppe zu Produkt **2** erfolgte vorzugsweise unter den sehr milden Reaktionsbedingungen der Protiodesilylierung unter Verwendung von methanolischem K_2CO_3, die Abspaltung der TIPS-Silylschutzgruppe von Verbindung **18** erforderte TBAF-Reagenz. Bei Verwendung von 2 - 3 Äquivalenten TBAF konnte das 2,6-Diethynylpyridin **2** in 80 - 90% Ausbeute erhalten werden. Das partiell entschützte 2,6-Diethynylpyridin **19** konnte mit einem Äquivalent TBAF aufgrund der statistischen Verteilung der Produktbildung in nur mäßiger variierender Ausbeute von 31 - 35% erhalten werden (neben Verbindung **19** entsteht **2**, **18** wird reisoliert).



Schema 4–5: Synthese des etherfunktionalisierten 2,6-Diethynylpyridins **2** und dessen TIPS-monogeschützten Derivats **19**.

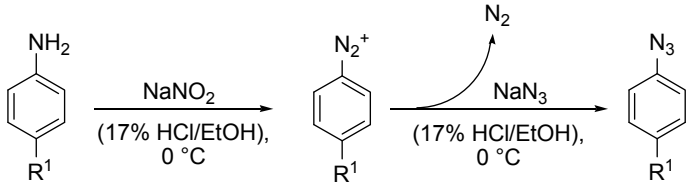
Versuche, die TIPS-Schutzgruppe selektiv an nur einer der beiden möglichen Acetylenfunktionalitäten der Verbindung **2** wieder einzuführen, indem bei -78 °C in THF mit einem Äquivalent *n*-BuLi deprotoniert (**20**) und anschließend mit TIPS-Cl umgesetzt wurde,[19,20] führten zu der Bildung einer Reihe von Nebenprodukten. Diese konnten nicht von dem anteilig gebildeten Produkt **19** abgetrennt werden (Schema 4–6). Weder eine tiefere Reaktionstemperatur von -100 °C bei *n*-BuLi-Zugabe, noch das Abbrechen der Reaktion nach TIPS-Cl-Zugabe durch Eintragen des Reaktionsgemischs in ein Eiswasserbad verbesserten das Ergebnis. Zwar wurden die Strukturen der Nebenprodukte nicht genau analysiert, deren Bildung lässt sich jedoch unter Umständen mit einem nucleophilen Angriff des *n*-BuLi an der Alkinfunktionalität oder dem Pyridinring erklären.



Schema 4–6: Versuch der Synthese von Verbindung **19** mit *n*-BuLi und TIPS-Cl.

4.3 Synthese der Arylazide

Arylazide wurden ausgehend von den entsprechenden Anilinen hergestellt, die in einer Diazotierungsreaktion in salzsaurer Lösung mit Natriumnitrit in das Diazoniumsalz überführt und anschließend mit Natriumazid abgefangen wurden.[21] Die Reaktion ist einfach und reproduzierbar durchführbar und liefert das Produkt in so hoher Reinheit, dass es keiner weiteren Aufreinigung bedarf. Aufarbeitung erfolgt entweder über die Abfiltration des gebildeten Niederschlags oder Extraktion mit Diethylether oder Ethylacetat.



R^1: I, NO_2, CO_2Et, OMe, Me.

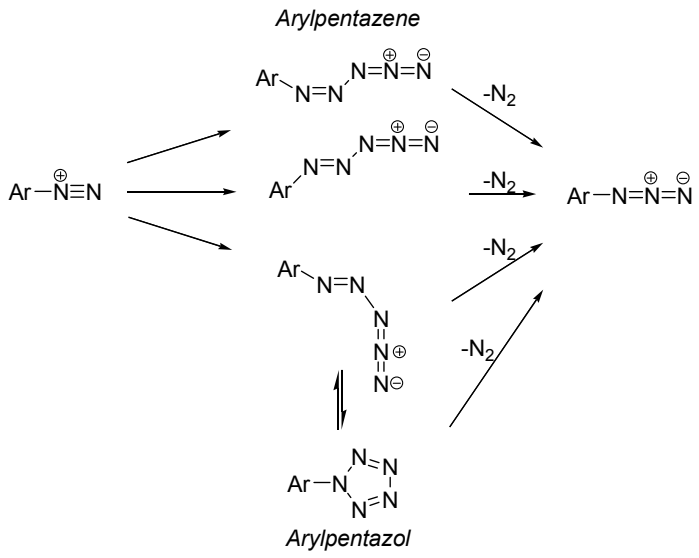
Schema 4–7: Verlässliche Reaktion für die Darstellung von Arylaziden: Diazotierungsreaktion mit anschließender NaN_3-Zugabe.

Die Ausbeuten der über die Diazotierungsreaktion dargestellten Arylazide sind insgesamt sehr gut. Sie sind zusammen mit dem Aggregatzustand und der Farbe der Arylazide in Tabelle 4-1 zusammengefasst. Die geringere Ausbeute des Tosylazids **21** resultiert aus dessen Flüchtigkeit bei der Entfernung des Diethylethers im Vakuum. Ein Versuch der destillativen Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum mit Hilfe einer Vigreux-Kolonne wurde aufgrund der potentiellen Explosionsgefahr des Azids nicht durchgeführt.

Tabelle 4-1: Ausbeuten, Aggregationszustand und Farbe der isolierten Arylazide.

Verbindung	R^1	Ausbeute [%]	Farbe /Aggregatszustand
21	Me	37	Braunes Öl
22	I	96	Gelber Feststoff
23	NO_2	98	Orangener Feststoff
24	CO_2Et	Quantitativ	Gelbes Öl
25	OMe	88	Rot-Braunes Öl
26	NMe_2	99	Gelber Feststoff

Schema 4–8 illustriert die Arylazidbildung über die Reaktion eines Azidions mit dem Aryl-Diazoniumsalz. Das Azid-Anion addiert an das Ende des Diazoniumsalzes unter Bildung von drei isomeren, linearen Benzolpentazenen. Diese reagieren entweder direkt unter Abspaltung von Stickstoff zu dem Arylazid weiter oder über die Bildung einer fünfgliedrigen Pentazolstruktur, die anschließend zu dem Arylazid unter Abgabe von Stickstoff zerfällt. Nachgewiesen wurde dieser Reaktionsmechanismus mit Hilfe von ^{1}H- und ^{15}N-NMR-Spektroskopie[22] sowie der Röntgenkristallstrukturanalyse einer isolierten Pentazolverbindung.[23]

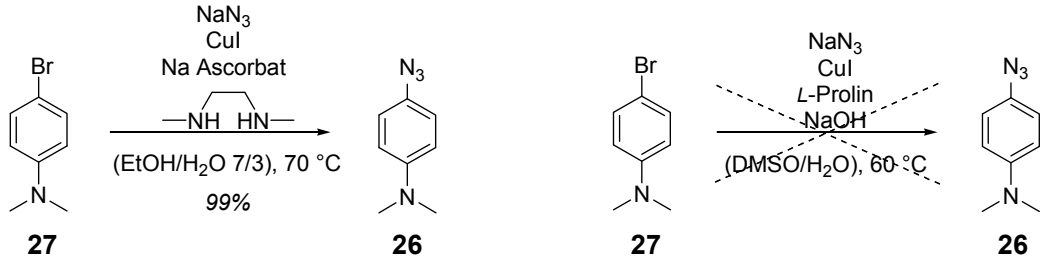


Schema 4–8: Mechanistische Betrachtung der Bildung von Arylazid in der Diazotierungsreaktion.

Da sich Azide unvorhersehbar explosiv zersetzen können und zudem giftig und möglicherweise krebserregend sind, musste dementsprechend vorsichtig und strukturiert gearbeitet werden. Es gilt die folgende grobe Regel der Stabilität von organischen Aziden: die Anzahl der Stickstoffatome darf die Anzahl der Kohlenstoffatome nicht übersteigen und es

gilt: $(N_C + N_O)/N_N \geq 3$ (mit N = Anzahl an Atomen).[24] Dennoch zeigte sich in der Vergangenheit, dass sich gerade organische Moleküle geringen Molgewichts trotz Einhaltung dieser Regel explosiv zersetzt haben. Bei den präparativen Arbeiten wurden bei Anwesenheit von Natriumazid nur inerte Lösungsmittel wie Diethylether oder Ethylacetat verwendet. Niemals dürfen chlorierte Lösungsmittel wie CH_2Cl_2 eingesetzt werden, da diese zu explosivem Diazidomethan reagieren können. Die destillative Entfernung des Lösungsmittels erfolgte bei 30 °C Wasserbadtemperatur des Rotationsverdampfers unter Verwendung einer zusätzlichen Plexiglasschutzscheibe. Die Arylazide wurden in Dunkelheit im Tiefkühlschrank bei -20 °C gelagert. In wässrigen Natriumazidabfalllösungen wurde das Natriumazid durch Zugabe von Natriumnitrit bei saurem pH-Wert zerstört.

4-Azido-phenyldimethylamin **26** wurde über eine Kupfer(I)-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion aus dem entsprechenden Arylbromid **27** synthetisiert. Hierbei konnte das Reaktionsprotokoll von *Liang* und Mitarbeitern unter der Verwendung von CuI und *N,N′*-Dimethylethylendiamin sehr gut reproduziert und das Arylazid **26** in 99% Ausbeute erhalten werden,[25] während das von *Ma* beschriebene Reaktionsprotokoll unter der Verwendung von L-Prolin als Ligand kein Produkt lieferte.[26]



Schema 4–9: Kupfer(I)-katalysierte Kreuzkupplung für die Darstellung des Arylazids **26**, links nach der Methodik von *Liang*[27] und rechts nach *Ma*.[28]

Auch *unpolare* Arylazide konnten über die Diazotierungsreaktion mit nachfolgender Zugabe von Natriumazid trotz des stark polaren Reaktionsmediums effizient dargestellt werden.

Para-Decyloxyphenylazid **28** als unpolares Arylazid ist aus zweierlei Hinsicht von Interesse: zum einen können mit diesem Baustein unpolare BTP-Verbindungen mit langen Alkylketten synthetisiert werden. Diese können auf Graphitoberflächen aufgebracht und ihr Selbstorganisationsverhalten bei der Monolagenbildung untersucht werden. Zum anderen können amphiphile BTP-Architekturen generiert werden (*vide infra*).

Ausgehend von *para*-Nitrophenol (**29**) wurde dieses in einer Ethersynthese nach *William* mit K_2CO_3 als Base und 18-Krone-6 als Phasentransferkatalysator zu der Etherverbindung **30**

umgesetzt. Es folgte Reduktion mit Palladium auf Aktivkohle bei 2 bar Wasserstoffdruck zu dem Anilin-Derivat **31** gefolgt von der Umsetzung über die Diazotierungsreaktion zum *para*-Decyloxyphenylazid **28**.

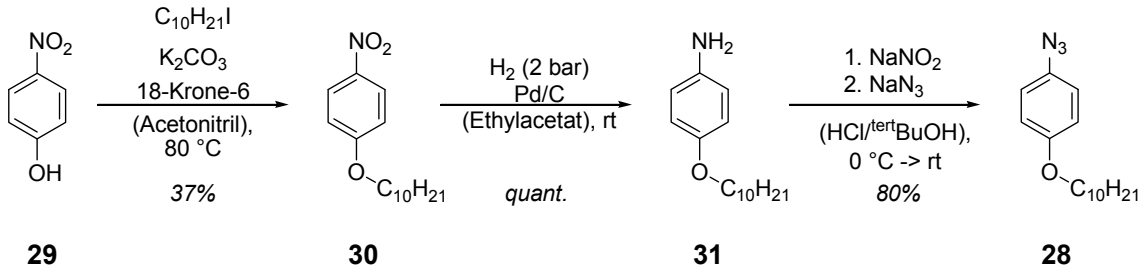
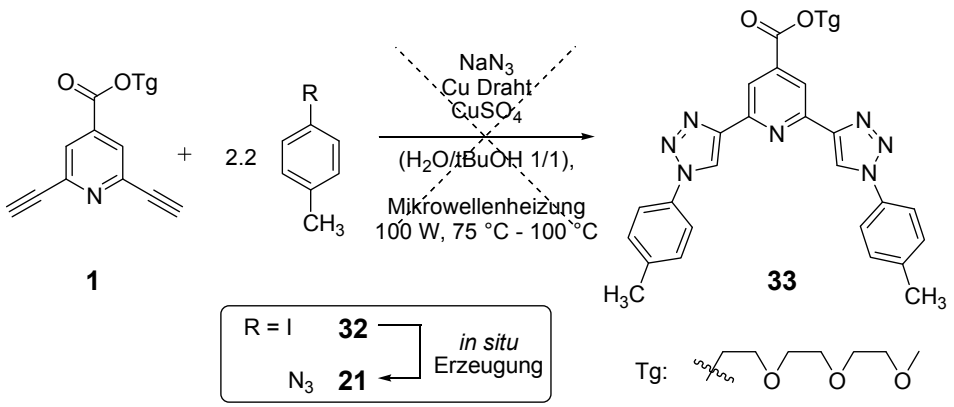


Abbildung 4–4: Synthese des unpolaren *para*-Decyloxyphenylazids **28**.

4.4 Synthese der BTP-Strukturen

4.4.1 *In situ* Generierung der Arylazide

Zu Beginn dieser Arbeit zeigte die Recherche der Literatur, dass bereits Reaktionsprotokolle bekannt waren, in denen organische Azide *in situ* aus Natriumazid und Benzylhalogeniden, Alkylhalogeniden oder Aryliodiden synthetisiert und ohne Isolierung mit entsprechenden Acetylenkomponenten in einer Klick-Reaktion umgesetzt werden.[29,30] Da diese 3-Komponenten-Reaktion eine Isolierung des möglicherweise explosiven Azids umgehen und den synthetischen Aufwand verringern würde, wurde getestet, ob die bekannten Reaktionsbedingungen auf die Darstellung der BTP-Substrate übertragbar sind. Tolyliodid (**32**) sollte *in situ* in das Tolylazid **21** überführt werden, das dann mit dem 2,6-Diethynylpyridin **1** die Klick-Reaktion eingeht. Es stellte sich jedoch heraus, dass weder die Verwendung der beschriebenen Syntheseprotokolle noch deren Modifizierungen das gewünschte BTP-Produkt **33** lieferte. Variiert wurden die Wärmequelle (konventionell vs. Mikrowellenbestrahlung), die Menge an zugesetzter Kupferquelle $CuSO_4$ (0.1 bis über 1 Äquivalent), das Reduktionsmittel (Kupferspäne vs. Natriumascorbat), der Zusatz von Natrium-Prolinat als Ligand und die Reaktionstemperatur (Raumtemperatur, Erwärmen auf 65 °C) sowie die Reaktionsdauer (2 Stunden bis 2 Tage).



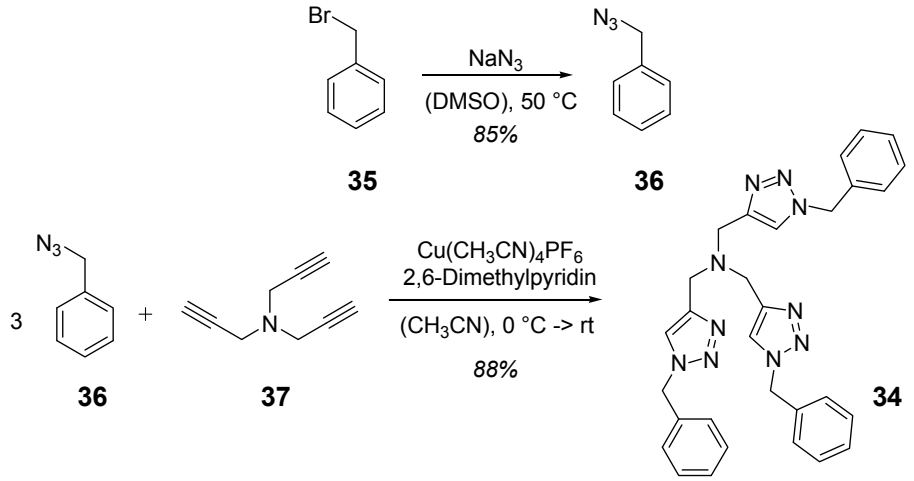
Schema 4–10: Versuch die BTP-Struktur **33** aus *in situ* gebildetem Arylazid **21** zu erhalten.

Unabhängig von der Reaktionsführung konnten lediglich komplexe Substanzgemische generiert werden. Anhand der gemachten Erfahrungen lässt sich festhalten, dass die Kreuzkupplung zum Arylazid unter den genannten Bedingungen wenig effizient abläuft. Daher wurde dieser Weg der Darstellung von BTP-Strukturen über *in situ* generierte Arylazide verworfen und stattdessen die Machbarkeit der Synthese ausgehend von isolierten Arylaziden und 2,6-Diethynylpyridin-Derivaten untersucht.

4.4.2 Reaktionsprotokoll der BTP-Darstellung über die Klick-Reaktion

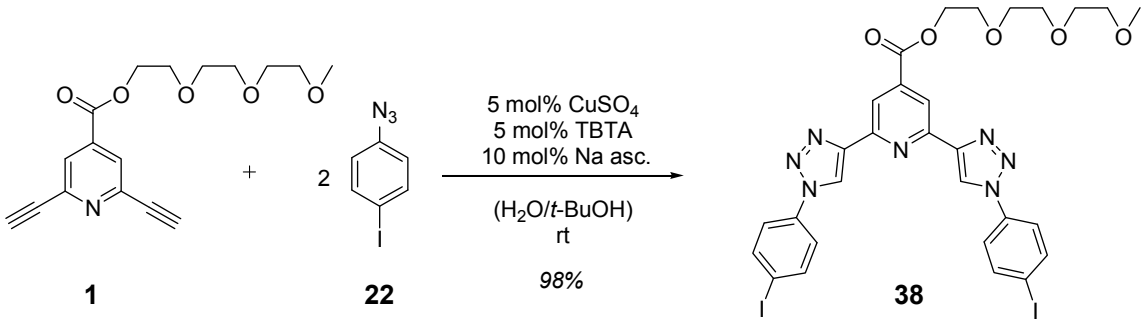
Die in der Klick-Literatur am häufigsten verwendete Kupferionen-Quelle ist $CuSO_4$-Pentahydrat in dem das Kupfer(II) meist *in situ* mit Natriumascorbat zu dem katalytisch aktiven Kupfer(I) reduziert wird.[31] Daher wurden auch in dieser Arbeit diese beiden Katalysator-Komponenten ausgewählt und ein wässriges Reaktionsmedium bestehend aus einem Gemisch aus Wasser und *tert*-Butanol eingesetzt.[32] Anfangs war es erforderlich 35 mol% $CuSO_4$ und über 100 mol% Natriumascorbat einzusetzen. Durch die Verwendung des von *Sharpless* und Mitarbeitern beschriebenen TBTA-Liganden (**34**) (TBTA = Tris(benzyltriazolyl-methyl)amin)[9] konnte die Menge an verwendeten Kupferionen auf 5 mol% reduziert werden und bei der Reaktionsführung musste nicht streng auf Sauerstofffreiheit geachtet werden. Bei dem TBTA-Liganden **34** handelt es sich um einen vierzähnigen Liganden, der das katalytisch aktive Kupfer(I)ion vor der Oxidation mit Luftsauerstoff schützt, gegen Disproportionierung stabilisiert und die Reaktionsgeschwindigkeit erhöht. TBTA (**34**) wird selbst über die Klick-Reaktion dargestellt: Benzylbromid (**35**) wird in einer nucleophilen Substitution in Benzylazid (**36**) überführt, welches dann mit Tripropargylamin (**37**) unter Katalyse von $Cu(CH_3CN)_4PF_6$ und 2,6-

Dimethylpyridin zum TBTA (**34**) umgesetzt wird (Schema 4–11).[9] Es folgt Umkristallisation aus wässrigem Acetonitril.



Schema 4–11: Synthese des von *Sharpless* und Mitarbeitern entwickelten TBTA-Liganden **34**.[9]

Unter der Verwendung des oben genannten Katalysatorsystems und der Reaktionsbedingungen konnte die BTP-Verbindung **38** ausgehend von der Acetylen-Komponente **1** und dem Arylazid **22** in 98% Ausbeute und hoher Reinheit von 98.9% (HPLC, UV-Detektion) dargestellt werden.



Schema 4–12: Synthese der BTP-Verbindung **38** unter Nutzung des dargestellten Klick-Syntheseprotokolls.

Bereits nach der Aufarbeitung durch Extraktion besitzt die BTP-Verbindung **38** eine bemerkenswert hohe Reinheit wie das Roh-^{1}H-NMR-Spektrum der Abbildung 4–5 erkennen lässt. Lediglich der Peak bei 6.8 ppm kann nicht dem Produkt zugeordnet werden sowie das scharfe Singulett bei 7.63 ppm das dem Produktsignal überlagert ist. Auffällig sind die verbreiterten Signalsätze (vor allem der aromatischen Signale), die auf einen Rest an Kupferverunreinigung schließen lassen, die nach der ersten Aufreinigung noch enthalten sind.

Über die säulenchromatographische Aufreinigung konnten diese Verunreinigungen entfernt werden.

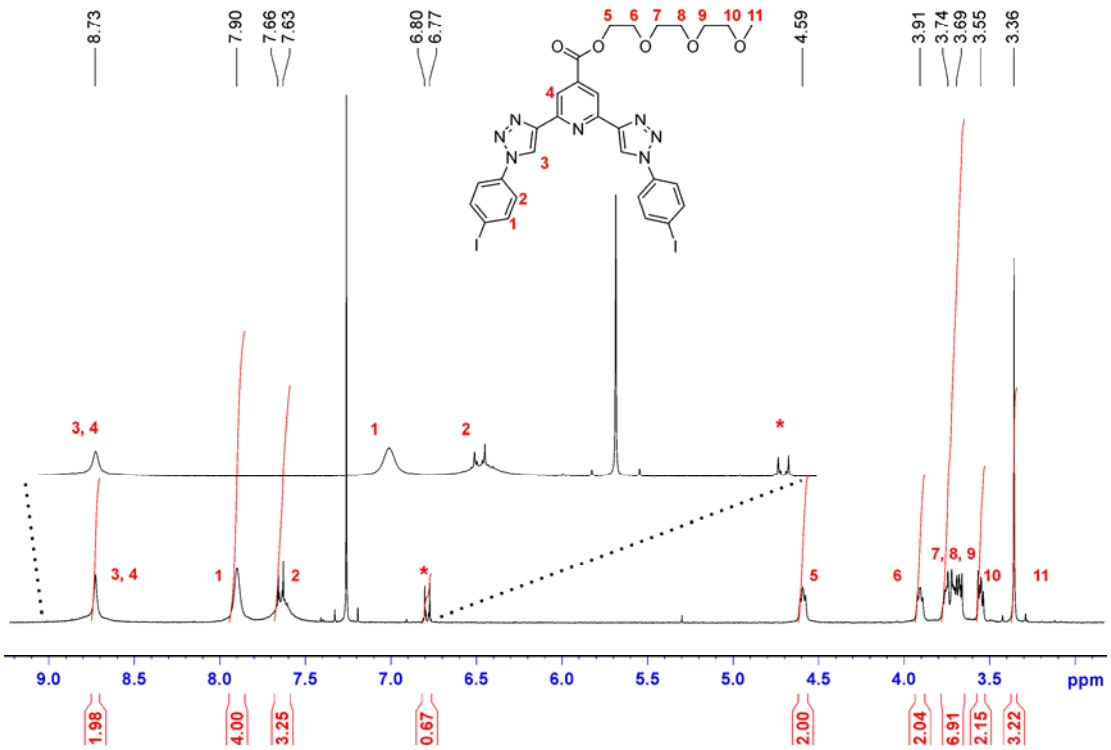
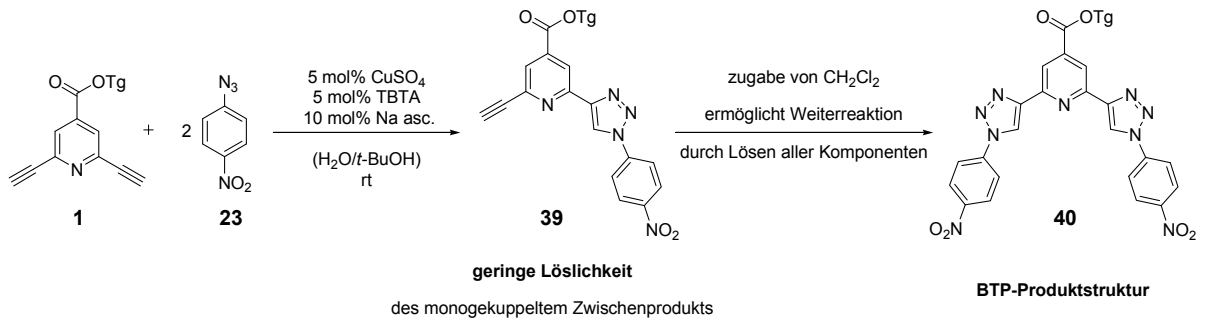


Abbildung 4–5: Roh-^{1}H-NMR des BTP-Moleküls **38** nach der Aufarbeitung durch Extraktion.

Unter der Verwendung des erarbeiteten Klick-Reaktionsprotokolls wurden weitere BTP-Verbindungen synthetisiert. Bei der Umsetzung von **1** mit dem 4-Nitrophenylazid **23** bildete sich mit fortschreitender Klick-Reaktion in dem wässrigen Medium ein Niederschlag, der, wie dessen Analyse mit ^{1}H-NMR-Spektroskopie und HPLC-MS zeigte, aus schwer löslichem monogekuppeltem Zwischenprodukt **39** und dem Produkt **40** bestand (Schema 4–13). Die unvollständige Reaktion lässt sich auf die geringe Löslichkeit des Zwischenprodukts **39** zurückführen und ist durch den Nitrosubstituenten am Heteroaromaten-Gerüst bedingt. Um eine vollständige Umsetzung des ansonsten nicht voneinander trennbaren Gemisches zum Produkt **40** zu sichern, wurde CH_2Cl_2 der Reaktionsmischung hinzugesetzt.



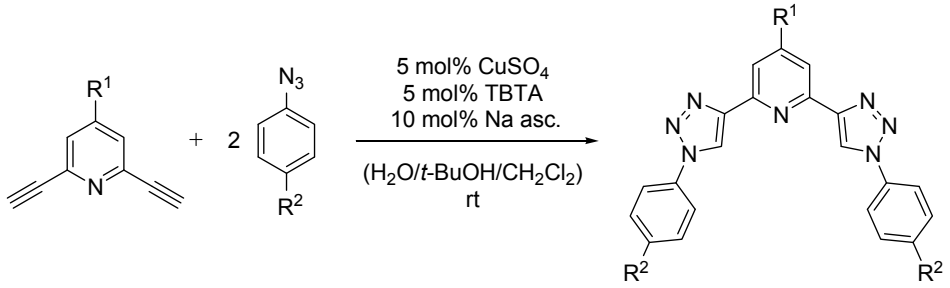
Schema 4–13: Die geringe Löslichkeit einiger BTP-Strukturen führt zu Problemen bei der vollständigen Umsetzung.

Die Verwendung eines 2-Phasen-Reaktionsgemischs aus wässrigem *tert*-Butanol und CH_2Cl_2 konnte auch gering lösliche Zwischenprodukte in Lösung bringen und den vollständigen Ablauf der Reaktion sichern (ohne diese zu verlangsamen). Da sich als Festsubstanz zugesetztes $CuSO_4$ nur sehr langsam in diesem Lösemittelgemisch löste, wurde eine wässrige $CuSO_4$-Stammlösung verwendet die zudem eine sehr genaue Dosierbarkeit des $CuSO_4$ ermöglicht. Die für die Synthese der BTP-Architekturen optimierten Reaktionsbedingungen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- 5 mol% $CuSO_4$ (Stammlösung)
- 10 - 20 mol% Natriumascorbat
- 5 mol% TBTA
- Lösungsmittelgemisch $H_2O/^{tert}BuOH$
- bei Entstehung eines Niederschlags Zusatz von CH_2Cl_2

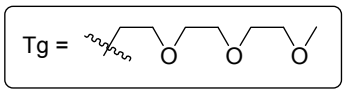
Es konnte gezeigt werden, dass die Klick-Reaktion bei der Verwendung des geschilderten Reaktionsprotokolls mit verschiedenst substituierten Substraten unabhängig von der elektronischen Natur oder Polarität der Startmaterialien in hohen Ausbeuten von über 85% reproduzierbar effizient abläuft wie Tabelle 4-2 zeigt. Es wurden 2,6-Diethynylpyridin-Komponenten mit elektronenziehenden Ester-Substituenten (**1**) und mit elektronenschiebenden Ethersubstituenten (**2**) eingesetzt und mit Arylaziden kombiniert, die elektronisch neutrale Substituenten wie Methylgruppen oder Iodfunktionalitäten tragen. Auch die Reaktion mit Arylaziden, die stark elektronenziehende Nitro-Substituenten oder elektronenschiebende Dimethylaminogruppen tragen, lieferten die BTP-Produkte unabhängig von der Substratnatur in sehr guten Ausbeuten. Die Bildung von Nebenprodukten war nur in geringsten Mengen zu beobachten. Stark unpolare Arylazide mit Decyloxyseitenketten brachten ebenfalls gute Ergebnisse.

Tabelle 4-2: Unabhängig von dem Substitutionsmuster können die BTP-Strukturen über die Klick-Reaktion in hohen Ausbeuten dargestellt und isoliert werden. ([a] Ausbeute an isoliertem Produkt; [b] 20 mol% Natriumascorbat wurden eingesetzt).



1 $R^1 = CO_2Tg$ **21 - 26, 28** **33, 38, 40 - 48**

2 $R^1 = OTg$



Verbindung	R^1	R^2	Ausbeute[%][a]
33	CO_2Tg[b]	CH_3	quant.[b]
38	CO_2Tg	I	98
40	CO_2Tg	NO_2	95
41	CO_2Tg	$N(CH_3)_2$	95
42	CO_2Tg	CO_2Et	quant.
43	CO_2Tg	OCH_3	88[c]
44	CO_2Tg	O-nC$_{10}$H$_{21}$	96
45	OTg	CH_3	Quant.[b]
46	OTg	I	85
47	OTg	NO_2	86
48	OTg	$N(CH_3)_2$	94

Pro Äquivalent 2,6-Diethynylpyridin wurden normalerweise exakt 2 Äquivalente Arylazid verwendet. Aufgrund der hohen Flüchtigkeit des Tolylazids **21** und des 4-Methoxyphenylazids **25** wurden von diesen Aziden bis zu 3 Äquivalente verwendet, um einen vollständigen Umsatz zu gewährleisten. Ebenso wurden die Ansätze drei Tage gerührt, um ein vollständiges Abreagieren der gebildeten monogekuppelten Zwischenstufe zum Produkt zu garantieren (Schema 4–13), da das monogekuppelte Substrat sonst sehr aufwendig hätte abgetrennt werden müssen.

Abbildung 4–6 zeigt exemplarisch das ^{1}H-NMR-Spektrum der BTP-Struktur **42** nach säulenchromatographischer Aufreinigung und verdeutlicht dessen hohe Reinheit. Die Signalsätze sind als scharfe Peaks zu erkennen. Die Pyridinprotonen *1* und die Triazolprotonen *2* besitzen die gleiche chemische Verschiebung und ergeben zusammen ein Singulett-Signal bei 8.75 ppm. Die beiden Arylprotonen bilden je ein Dublett bei 8.27 bzw. 7.98 ppm. Die Protonen der OCH_2-Gruppen der Triglymekette erscheinen im aliphatischen Bereich, deren Zuordnung ist der Abbildung 4–6 zu entnehmen. Der Vergleich der Integrale der Methylgruppen des Ethylesters bei 1.44 ppm relativ zu den Methoxyprotonen bei 3.35 ppm (6 zu 3) zeigt, dass ein vollständiger Umsatz stattgefunden hat.

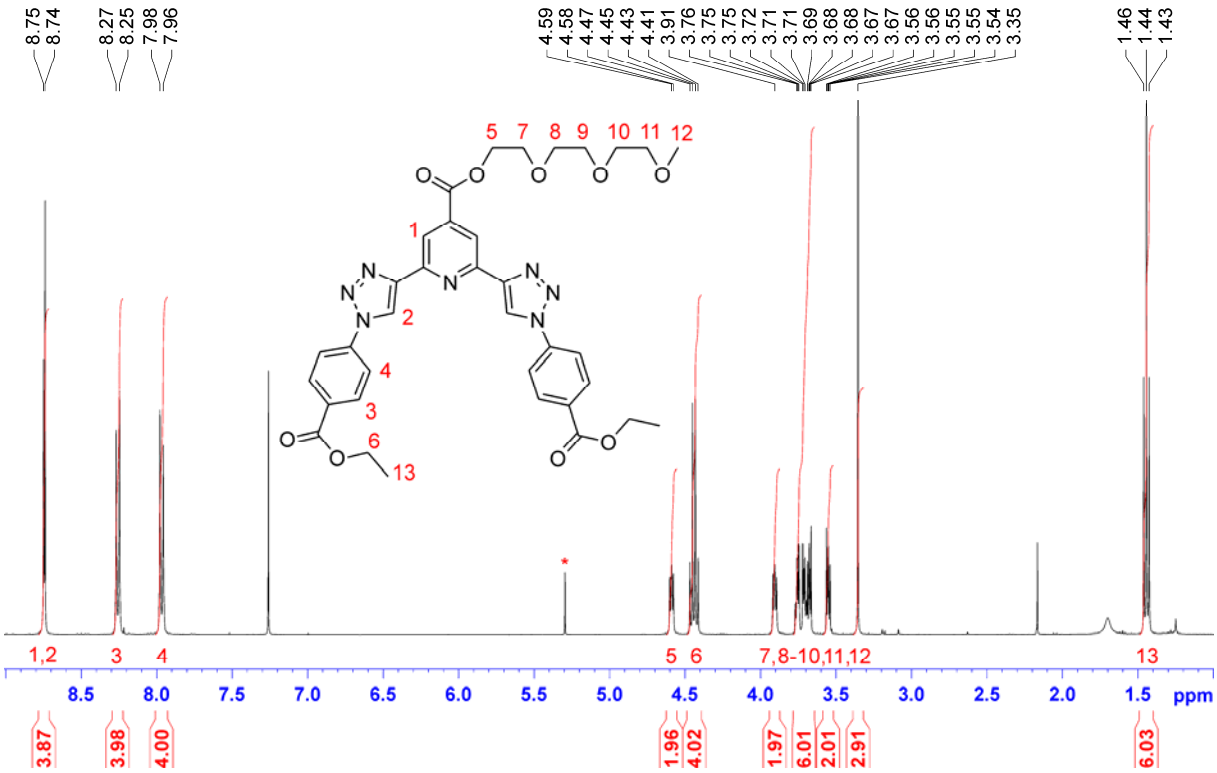


Abbildung 4–6: ^{1}H-NMR-Spektrum der BTP-Struktur **42** in $CDCl_3$ bei Raumtemperatur nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

Bemerkenswert ist die Möglichkeit, die BTP-Verbindungen bereits nach dem ersten Aufarbeitungsschritt in hoher Reinheit zu gewinnen wie das ^{1}H-Roh-NMR-Spektrum der BTP-Struktur **38** zeigt (Abbildung 4–5). Auch die Reinheitsbestimmung der BTP-Rohprodukte mit der HPLC (UV-Detektion) zeigt einen hohen Reinheitsgrad von über 94% an (Tabelle 4-3). Die weitere säulenchromatographische Aufreinigung der BTP-Verbindungen erfolgte durch Filtration durch eine kurze Silicagel-Säule über die vor allem verbliebene Reste Arylazid-Startmaterial entfernt wurden. Dadurch konnte die Reinheit auf

über 98% erhöht werden.[6] Alle hier beschriebenen isolierten symmetrischen BTP-Verbindungen liegen in reinem Zustand bei Raumtemperatur pulverförmig vor.

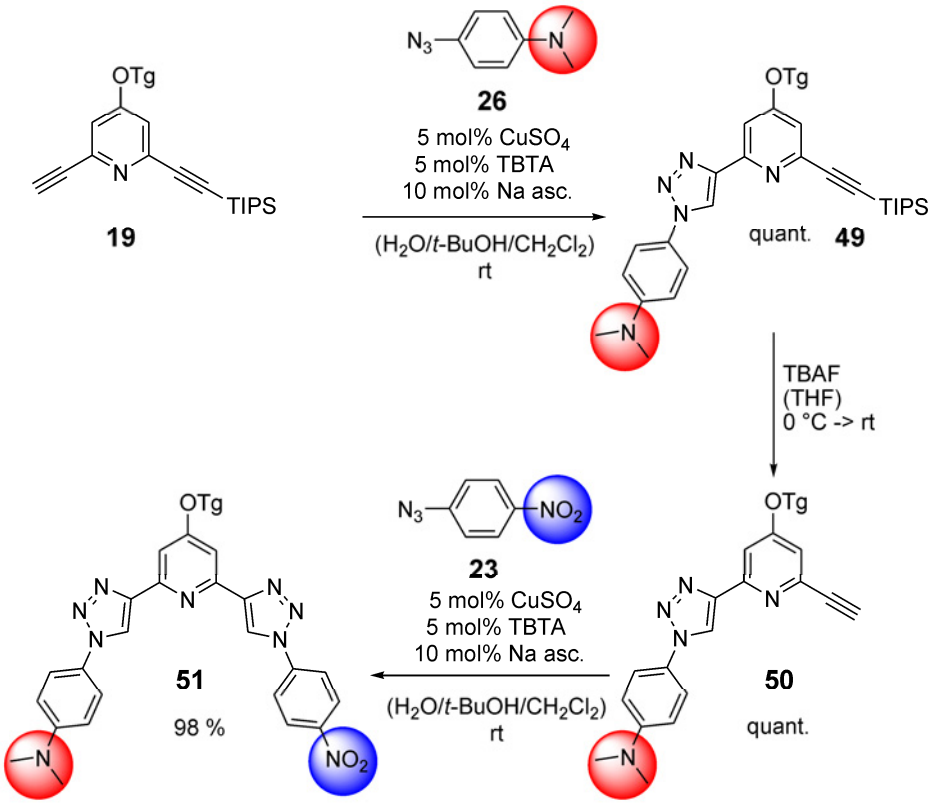
Tabelle 4-3: Die BTP-Verbindungen werden bereits nach der wässrigen Aufarbeitung in hoher Reinheit gewonnen, wie hier die Auflistung der BTP-Strukturen mit Estergruppe an dem Pyridinring zeigt (R^2: Reste am Arylring des BTPs).

R^2	**CH_3 (33)**	**I (38)**	**NO_2 (40)**	**CO_2Et (42)**	**NMe_2 (41)**	**O-CH_3 (43)**
Reinheit *vor* Säule	99.9	94.4	96.4	98.7	94.5	94.9
Reinheit *nach* Säule	99.9	98.9	97.5	98.9	92	98.2
Farbe	Gelb	Gelb	Gelb	Gelb	Beige	Beige

4.4.3 Synthese von unsymmetrischen BTP-Strukturen

Ebenso effizient wie die oben vorgestellten symmetrischen BTP-Strukturen konnten unsymmetrische BTP-Gerüste, die zwei unterschiedlich substituierte Arylringe tragen, dargestellt werden. Hierbei wurde in sequentiellen Kupplungsschritten das mit einer TIPS-Schutzgruppe monogeschützte 2,6-Diethynylpyridin-Derivat **19** mit Etherdonor zunächst mit dem ersten Arylazidbaustein **26** (Donorsubstituiert) zu dem monogekuppeltem Produkt **49** umgesetzt. Es folgte Aktivierung der Acetylengruppe an Verbindung **49** durch Abspaltung der TIPS-Schutzgruppe mit TBAF. Verbindung **50** wurde in quantitativer Ausbeute erhalten. In einer zweiten Klick-Reaktion mit dem akzeptorsubstituierten Arylazidbaustein **23** wurde die unsymmetrische Donor-Akzeptor-substituierte BTP-Verbindung **51** mit 98% Gesamtausbeute über drei Schritte in hoher Reinheit (> 98%) dargestellt.

[6] Jedoch zeigt die BTP-Struktur **41** nach der säulenchromatographischen Aufreinigung eine geringere Reinheit, die eventuell mit einer teilweisen Zersetzung bei der Lagerung erklärt werden könnte.



Schema 4–14: Synthese der unsymmetrisch substituierten BTP-Architektur **51**.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum der BTP-Verbindung **51** haben die Triazol-Protonen *A* und *B* sowie die Arylprotonen *C*, *D*, *G* und *H* eine unterschiedliche chemische Verschiebung aufgrund der Donor-Akzeptor-Substitution an den Arylringen. Dadurch lassen sich die Signale der Triazol- und der Pyridinprotonen voneinander unterscheiden und zuordnen. Die größte Tieffeldverschiebung besitzen die Triazolprotonen *A* mit 8.73 ppm und *B* mit 8.45 ppm. Die Signale der Pyridin-Protonen *E* und *F* erscheinen als zwei Dubletts bei 7.60 ppm.

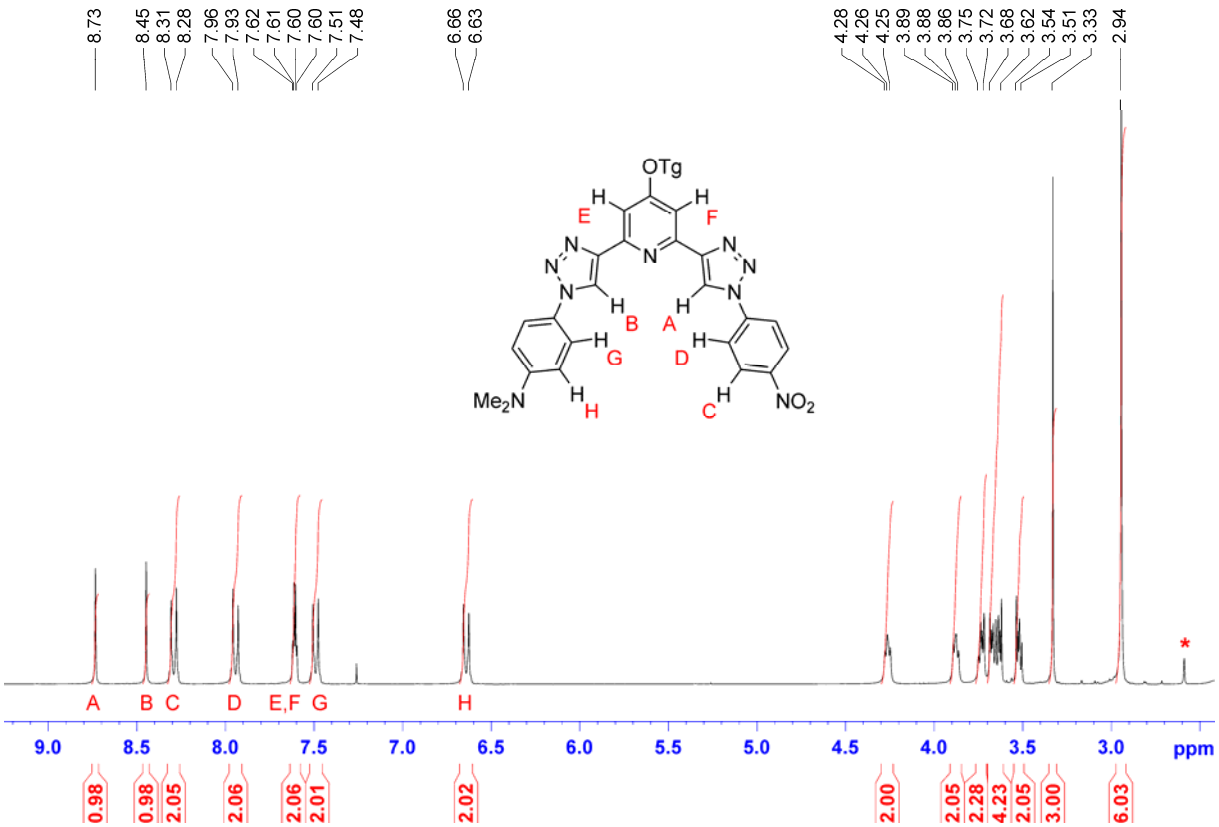


Abbildung 4–7: ^{1}H-NMR der unsymmetrischen BTP-Verbindung **51**.

Während die symmetrischen BTP-Verbindungen farblos, leicht gelblich oder beige-farben sind (siehe teilweise Auflistung Tabelle 4-3), handelt es sich bei der Donor-Akzeptor-substituierten BTP-Verbindung **51** um eine leuchtend rot-orangene Verbindung. Dessen UV/vis-Absorptionsspektrum in Acetonitril zeigt jedoch, dass keine Absorption im Wellenlängenbereich des sichtbaren Lichts erfolgt (etwa 380 nm bis 780 nm, Abbildung 4–8; Kurve mit durchgezogener Linie, optische Dichte bei 2). Auch bei wesentlich höherer Konzentration mit einer optischen Dichte von 2.5 bei 235 nm (gestrichelte Linie) ist im sichtbaren Wellenlängenbereich keine Absorption zu verzeichnen. Zudem sind die Acetonitril-Lösungen der BTP-Verbindung **51** selbst in hoher Konzentration farblos wie mit bloßem Auge zu erkennen ist. Somit geht die rot-orangene Farbe nicht wie bei einem Farbstoff auf die Donor-Akzeptor-substituierte Natur des aromatischen Gerüsts zurück, sondern wahrscheinlich auf durch Packungseffekte verursachte intermolekulare Donor-Akzeptor-Wechselwirkungen im kristallinen Festkörper.

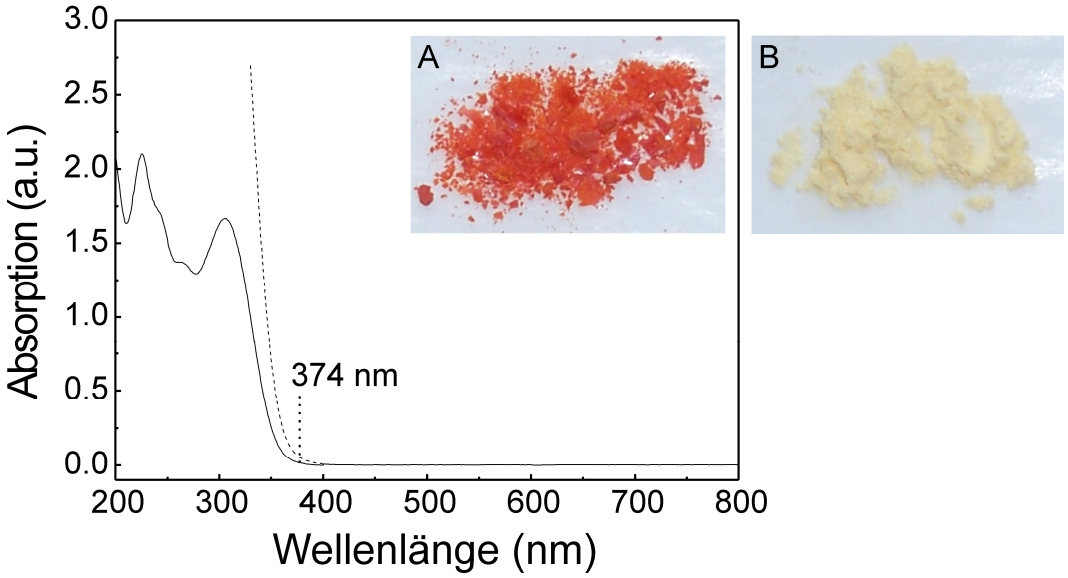


Abbildung 4–8: UV/vis-Spektrum der unsymmetrischen BTP Verbindung **51** bei mittlerer Konzentration (durchgezogene Kurve, optische Dichte von 2.1) und hoher Konzentration (gestrichelte Kurve, optische Dichte von 2.5 bei 330 nm) sowie die rot-orangene Farbe des Pulvers (Foto A). Im Kontrast: leicht gelbliche Farbe des Pulvers der BTP-Verbindung **47** (Foto B).

Mit der schrittweisen Synthese der BTP-Verbindung **51** konnte gezeigt werden, dass die TIPS-Schutzgruppe unter den verwendeten Klick-Reaktionsbedingungen stabil ist und anschließend leicht quantitativ abgespalten werden kann. Dies ermöglicht die repetitive Synthesesequenz bestehend aus Klick-Reaktion, Aktivierung der verbleibenden Acetylengruppen durch Schutzgruppenabspaltung gefolgt von erneuter Klick-Reaktion. Somit wurde ein Syntheseweg entwickelt bestehend aus aufeinander abfolgenden Reaktionssequenzen, der das sequentielle Wachstum der BTP-Strukturen zu größeren komplexeren Architekturen wie Oligomeren ermöglichen sollte (siehe Abschnitt 6).

4.4.4 Postfunktionalisierung der BTP-Strukturen

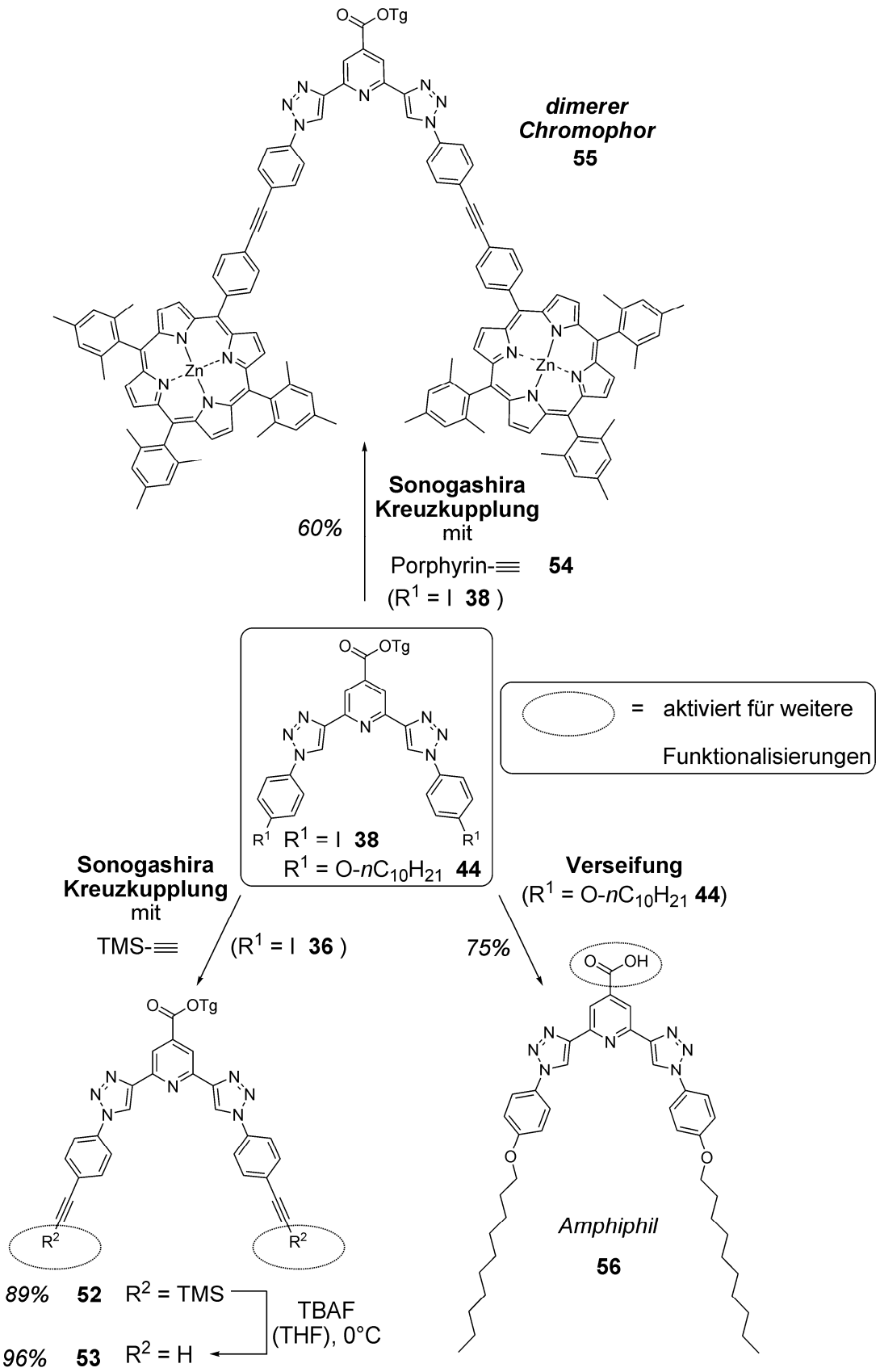
Der Triazolring ist eine gegenüber Reduktion, Oxidation und Hydrolyse relativ stabile Struktur.[33,34] In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass auch das BTP-Gerüst chemisch robust ist und bei Vorliegen entsprechender Funktionalitäten an dem Pyridinring sowie den beiden Aryltermini weiter funktionalisiert werden kann.

Die Iodfunktionalitäten an den terminalen Arylringen der BTP-Struktur **38** konnten über Palladium(0)-Katalyse in einer *Sonogashira*-Reaktion mit verschiedenen Acetylenen weiter modifiziert werden (Schema 4–15). Das Kupplungsprodukt **52** mit TMS-Acetylen konnte in 89% Ausbeute gewonnen werden. Dessen TMS-Schutzgruppen wurden mit TBAF in 96%

Ausbeute abgespalten und die für weitere Kupplungen aktivierte freie Diethynylverbindung **53** erhalten.

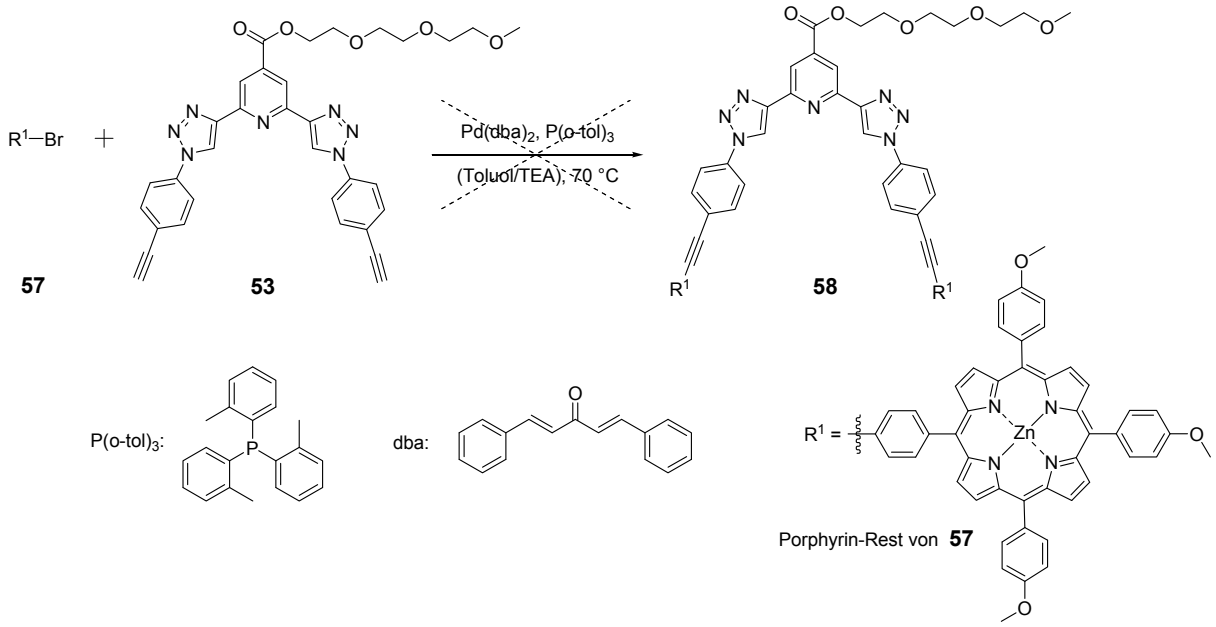
Ebenfalls über eine *Sonogashira*-Kupplung konnten mit Acetylenfunktionalitäten versehene Porphyrinringe **54** unter Pd^0-Katalyse mit den Iodfunktionalitäten der BTP-Verbindung **38** geknüpft werden. Hierbei wurde eine Kupfer(I)-freie Variante der *Sonogashira*-Reaktion gewählt, wie sie von *Lindsey*[35] beschrieben ist, um die Gefahr einer (partiellen) Metallierung der Zn-Porphyrine durch Cu(I) unter Verdrängung des Zinks zu vermeiden. Es konnte das dimere Porphyrin **55** generiert werden, in dem der Abstand und die relative Orientierung der beiden chromophoren Porphyrin-Einheiten zueinander über den pH-Wert oder die Komplexierung von Metallionen und damit auch deren elektronische Kopplung potentiell verändert werden können (siehe Abschnitt 4.5.2).

Die Estergruppe der BTP-Verbindung **44** wurde mit Lithiumhydroxid zu der BTP-Carbonsäure **56** verseift und auch hierbei zeigte sich die Robustheit der BTP-Struktur. Die stark polare Carboxylgruppe in Verbindung mit den unpolaren Alkoxyseitenketten an den Arylringen ergeben eine BTP-Struktur mit amphiphilen Eigenschaften. Die amphiphile Natur der BTP-Verbindung **56** und dessen markantes Aspektverhältnis kann potentiell dessen Selbstorganisation zu interessanten supramolekularen Aggregatstrukturen in Lösung oder auf Oberflächen bewirken. Die Konformation kann über den pH-Wert oder die Koordination an Metallionen geschaltet werden (siehe Abschnitt 4.5), wodurch die Art der Selbstorganisation und damit die Anordnung der BTP-Strukturen zueinander sowohl in Lösung als auch auf Oberflächen beeinflussbar sein sollte.



Schema 4–15: Postfunktionalisierung der BTP-Strukturen **38** und **44** zur Synthese von potentiell schaltbaren dimeren Chromophoren **55** bzw. Amphiphilen **56** sowie BTP-basierten Acetylenen **52** und **53** (Tg = $(CH_2CH_2O)_3CH_3$).

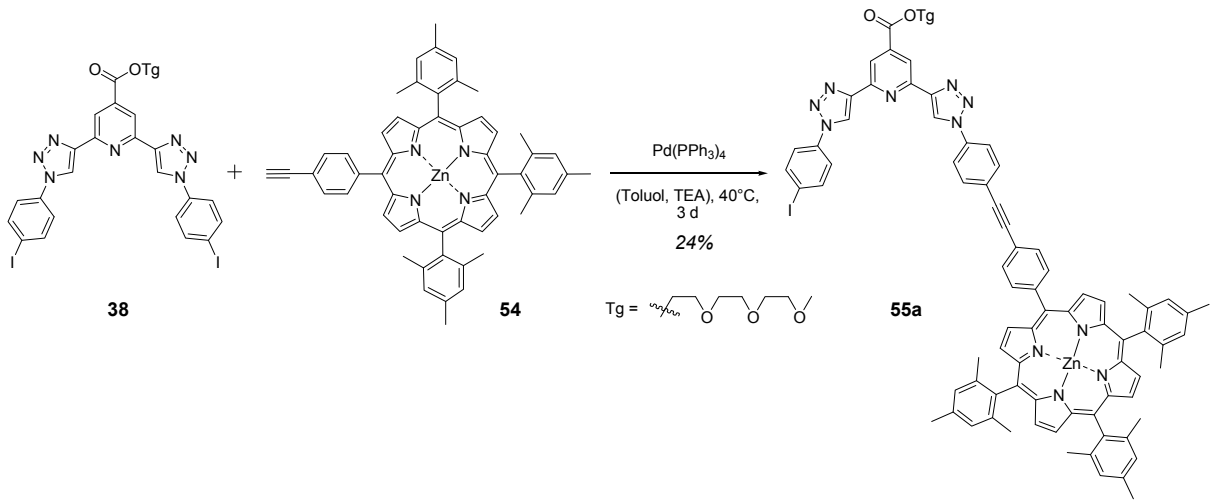
An die beiden Acetylenfunktionalitäten der BTP-Verbindung **53** sollten über eine weitere *Sonogashira*-Reaktion zwei Bromo-Porphyrinringe (**57**) an das BTP-Gerüst geknüpft werden, um so ein BTP-Diporphyrinring-Gerüst **58** (ähnlich wie **55**) zu generieren (Schema 4–16).[14] Die *Sonogashira*-Reaktion zu **58** schlug jedoch fehl, was wahrscheinlich auf die zu geringe Löslichkeit des Porphyrins **57** zurückzuführen ist. Verwendet wurde der Palladium(II)-Katalysator $Pd(dba)_2$ sowie Dibenzylidenaceton (dba) als Ligand. Auch der Einsatz anderer Kupplungsprotokolle wie die kupferfreie Variante nach *Lindsey*[35] mit $Pd(PPh_3)_4$ und auch die "normale" *Sonogashira*-Reaktion[13,14] mit CuI und $Pd(PPh_3)_4$ brachten keine Erfolge.



Schema 4–16: Die Sonogashira-Kupplung mit diesem Porphyrinbaustein **57** schlug fehl.

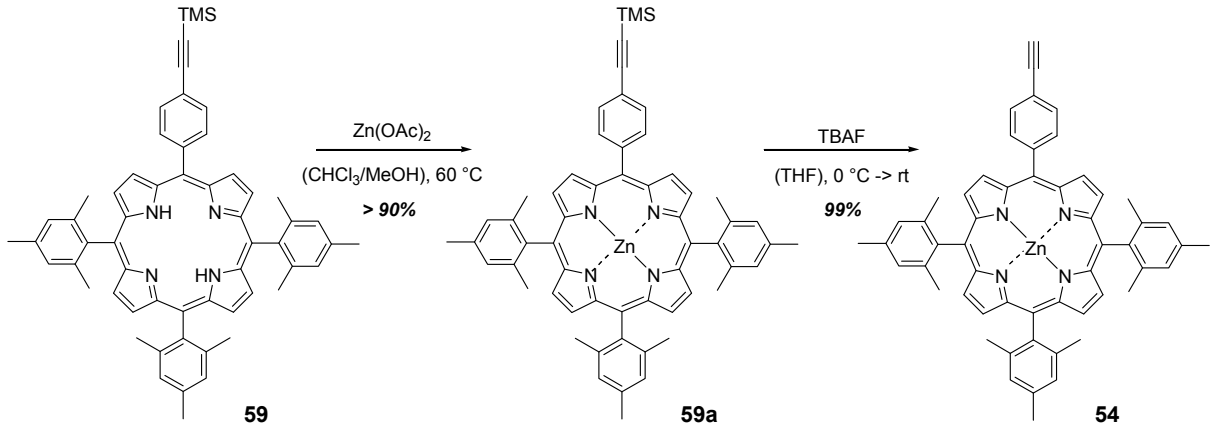
Es wurden daher Porphyrinringkomponenten mit Mesitylenringen **54** an der Peripherie für die *Sonogashira*-Kreuzkupplung verwendet, die eine größere Löslichkeit besitzen.[7][35] Die angeknüpften Mesitylenringe verhindern die Aggregation der Porphyrine in Lösung durch sterische Wechselwirkung und bewahren so die Löslichkeit der Porphyrinverbindung **54**. Wie in Schema 4–15 bereits dargestellt, konnten diese mit einer Acetylenfunktionalität versehenen Porphyrinringgerüste **54** in einer *Sonogashira*-Kupplung unter $Pd(PPh_3)_4$-Katalyse mit einer Ausbeute von 60% an das BTP-Gerüst **38** gekuppelt werden. Ebenfalls aus der Reaktionsmischung isoliert wurde das monogekuppelte Produkt **55a** mit einer Ausbeute von 24% (Schema 4–17).

[7] Die Porphyrinring-Startmaterialien wurden freundlicherweise von *M. V. Peters* im Rahmen ihrer Dissertationsarbeit zur Verfügung gestellt.[36]



Schema 4–17: Aus der *Sonogashira*-Kupplung von **38** mit **54** wurde auch das monogekuppelte Produkt **55a** isoliert.

Der Vorläufer **59** der Porphyrinkomponente **54** aus Schema 4–15 bzw. Schema 4–17 wurde nach der Methode von *Lindsey* synthetisiert,[35] mit Zinkacetat in den entsprechenden Zinkkomplex **59a** überführt und anschließend die Silylschutzgruppe des Acetylens mit TBAF abgespalten (Schema 4–18).



Schema 4–18: Synthese des Porphyrinbausteins **54**.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es sich bei den BTP-Strukturen um stabile Gerüste handelt, die bei Vorliegen von funktionellen Gruppen zu komplexeren (makromolekularen) Strukturen weiter funktionalisiert werden können.

4.5 Konformationelle Präorganisation und Schaltbarkeit

Aufgrund der besonderen elektronischen Eigenschaften sollten die BTP-Architekturen in einer transoiden Vorzugskonformation vorliegen in der die Stickstoffatome der benachbarten

Pyridin- und Triazolringe voneinander wegzeigen, analog dem 2,2`-Bipyridin.[37] Eine Präorganisation in diese *anti-anti*-Konformation sollte in der Summe eine Anordnung ähnlich einem Hufeisen aufweisen (Abbildung 4–9). Bei der Betrachtung der BTP-Molekülstruktur wird deutlich, dass die *anti-anti*-Konformation durch H-Brücken stabilisiert werden sollte, während die alternative *syn-syn*-Konformation, zu der man durch Rotation entlang der Pyridin-Triazol-Bindungen gelangt, durch die Abstoßung der freien Elektronenpaare der Stickstoffatome des zentralen Pyridinrings und der N-3-Atome der benachbarten Triazole destabilisiert wird. Liegt tatsächlich eine strukturelle Präorganisation wie bei einem Hufeisen vor, so kann das BTP-Gerüst gezielt als helikogene Einheit in Oligomeren und Polymeren eingebaut werden. Durch die gezielte Aneinanderreihung von BTP-Strukturen könnten helikale Strukturen nach dem von *Lehn* entwickelten Prinzip der "helikalen Faltung durch Präorganisation" generiert werden,[1] bei gleichzeitiger Nutzung der hohen Effizienz der Klick-Reaktion.

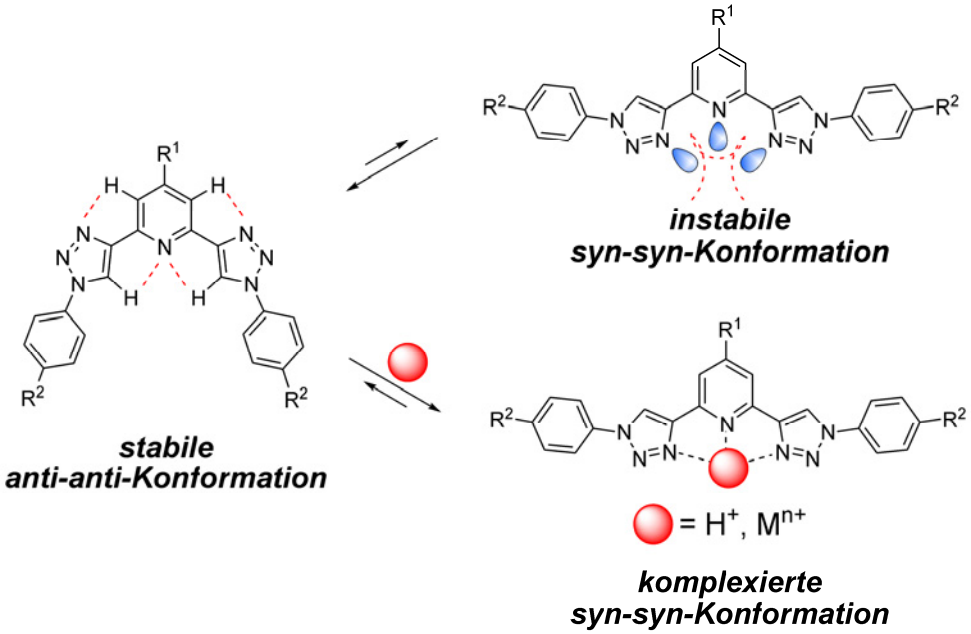


Abbildung 4–9: Hufeisenförmige *anti-anti*-Vorzugskonformation der BTP-Struktur und strukturelle Schaltbarkeit in die *syn-syn*-Konformation via pH-Wert oder Metallionenkoordination.

Zudem können externe Stimuli wie der pH-Wert oder die Koordination an Übergangsmetallionen gezielt eingesetzt werden, um die BTP-Struktur von der hufeisenförmigen *anti-anti*-Konformation in die gestreckte (komplexierte) *syn-syn*-Konformation zu schalten (Abbildung 4–9). Diese Umorganisation hat eine signifikante strukturelle Änderung des BTP-Gerüsts zur Folge. Eingebaut als helikogene Einheit in Oligomeren oder Polymeren sollte die Strukturänderung bereits einzelner BTP-Einheiten

einen immensen Einfluss auf die Gesamtstruktur der makromolekularen Architekturen haben. Dies könnte den Zugang zu pH- oder Metallionen-responsiven makromolekularen Materialien erlauben.[2,38]

4.5.1 Präorganisation in die hufeisenförmige *anti-anti*-Konformation

Um eine strukturelle Präferenz der BTP-Struktur in der *anti-anti*-Konformation in Lösung und im Festkörper nachzuweisen, wurden verschiedene folgend beschriebene quantenmechanische Berechnungen, NMR-Studien in Lösung und Analysen von Röntgenkristallstrukturdaten durchgeführt. Die DFT-Rechnungen am Modellsystem **60** wurden in Kooperation mit *Debasis Koley* (MPI Mülheim) durchgeführt.

Mit DFT- und semiempirischen Kalkulationen wurden die relativen Stabilitäten der *anti*- und der *syn*-Konformation des Modelsystems 4-(2-Pyridyl)-1,2,3-triazol **60** in der Gasphase berechnet (Abbildung 4–10). Schrittweise wurde die relative Bildungswärme der Konformere in Abhängigkeit von dem Diederwinkel N_1-C_2-C_3-N_4 mit beiden Rechenmethoden ermittelt. DFT und AM1 Kalkulationen zeigen in ihren Ergebnissen die gleiche Tendenz der Stabilisierung bzw. Destabilisierung der nachfolgend beschriebenen Konformationen. Wie zu erwarten ergibt sich der maximale Wert der relativen Bildungswärme, wenn der Pyridinring senkrecht und daher nicht in Konjugation zu dem aromatischen Rest steht. Die kleinsten Werte der relativen Bildungswärmen ergeben sich bei den planaren Konformationen, der minimale Wert der relativen Bildungswärme liegt bei der planaren *anti*-Konformation vor. Beide Berechnungen belegen die zu erwartende höhere Stabilität der *anti*-Konformation gegenüber der *syn*-Konformation in der Gasphase mit 6.4 kcal mol^{-1} (DFT) bzw. 3.2 kcal mol^{-1} (AM1). Diese Stabilisierungsenergie der Vorzugskonformation liegt in der Größenordnung von der von 2,2`-Bipyridin, die von *Pietilä* zu 7 kcal mol^{-1} (DFT, Gasphase) berechnet wurde.[39] Die kalkulierte Rotationsbarriere des Modelsystems **60** liegt bei $\Delta H^{\ddagger}$ (DFT) = 7.8 kcal/mol {$\Delta H^{\ddagger}$ (AM1) = 3.7 (0.5) kcal/mol}.

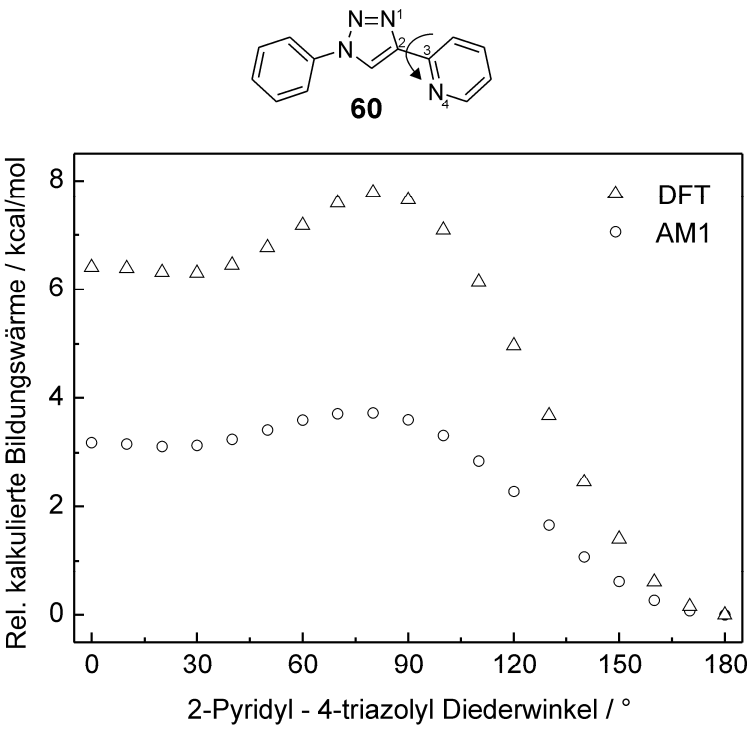


Abbildung 4–10: In dem Pyridin-Triazol-Modelsystem **60** wurde die relative Bildungswärme der Konformere in Abhängigkeit von dem Diederwinkel N_1-C_2-C_3-N_4 mit DFT und AM1 Kalkulationen ermittelt.

Für die Bestimmung der konformationellen Präferenz *in Lösung* wurden 2D-NMR-Experimente in CD_2Cl_2 bei 27 °C durchgeführt. Das NOE-Spektrum der BTP-Verbindung **46** zeigt einen vernachlässigbar kleinen NOE-Effekt von 0.006 pv (pv = Peakvolumen) für die räumliche Wechselwirkung der benachbarten Pyridin-Protonen H_A mit den Triazol-Protonen H_B (Abbildung 4–11). Diese Wechselwirkung wurde "kalibriert" durch die konstante Wechselwirkung der Protonen H_C und H_D, deren Referenzwert auf 1 gesetzt wurde. Die geringe Wechselwirkung der Pyridin- mit den Triazolprotonen über den Raum deutet stark auf das Vorliegen der in Abbildung 4–11 gezeigten *anti-anti*- BTP-Konformation hin, in der die Protonen die maximale räumliche Entfernung zueinander haben (vergleiche auch Abbildung 4–9).

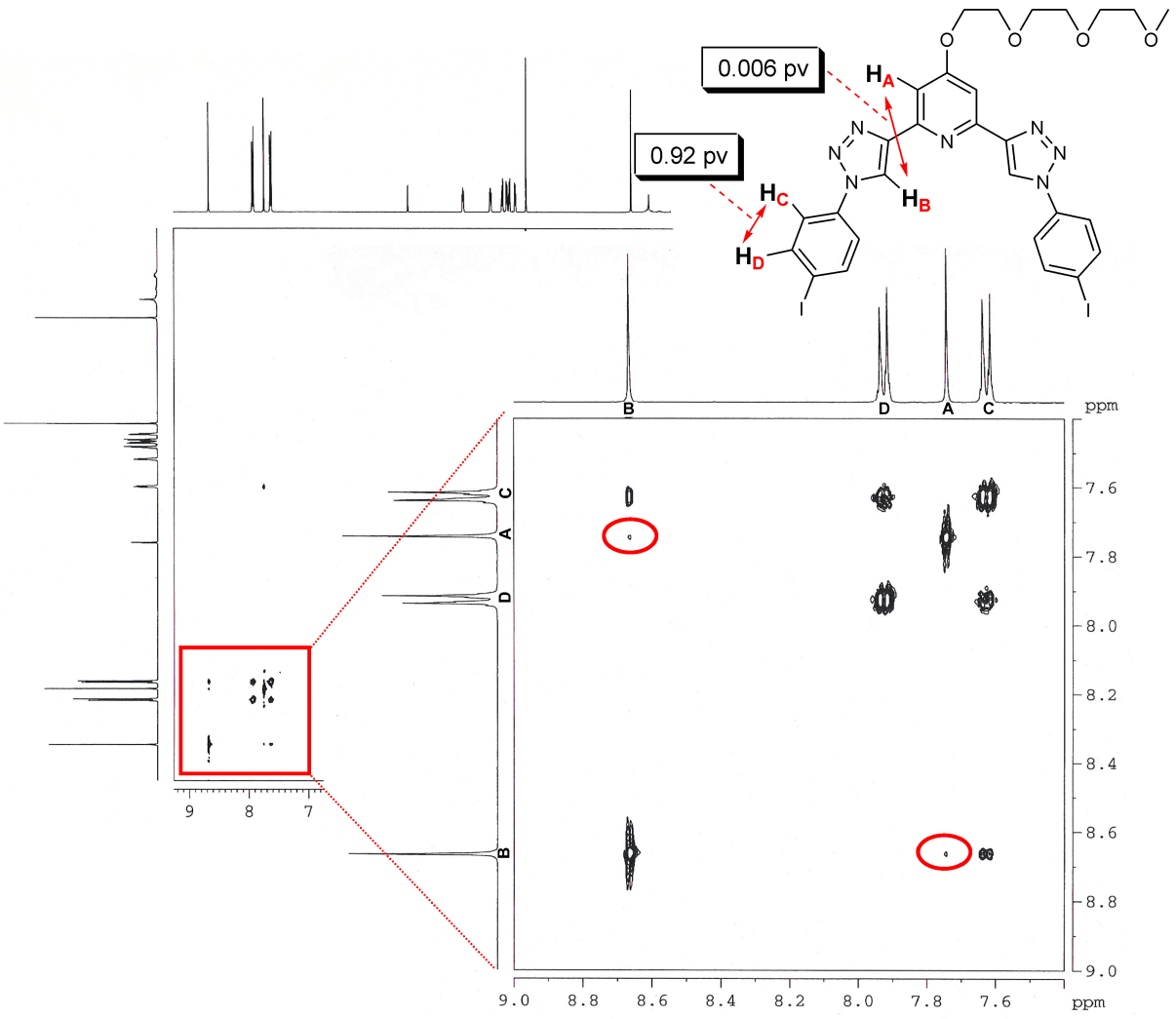


Abbildung 4–11: NOE-NMR-Untersuchungen belegen das Vorliegen der *anti-anti*-Konformation der BTP-Struktur **46** in Lösung (CD_2Cl_2, 27 °C).

Das Gegenexperiment, in dem BTP-**46** von der *anti-anti*-Konformation durch Protonierung mit Trifluoressigsäure in die *syn-syn*-Konformation (**61**) geschaltet wurde, ist folgend in Abschnitt 4.5.2 beschrieben. Durch Kombination der beiden Experimente konnten die beiden entgegengesetzten Konformationen in Lösung eindeutig mit Hilfe der NOE-NMR-Spektroskopie für die BTP-Verbindungen **46** bzw. **61** identifiziert und nachgewiesen werden.

In Übereinstimmung mit dem Ergebnis des NOE-NMR-Experiments der BTP-Verbindung **46** zeigt auch die entsprechende Vermessung der unsymmetrischen BTP-Struktur **51**, die aufgrund des unterschiedlichen Substitutionsmusters eine Differenzierung der Pyridin- und Triazolprotonen zulässt, eine vernachlässigbar kleine Wechselwirkung der Pyridin- mit den Triazolprotonen $H_E \leftrightarrow H_B$ von nur 0.004 pv (bzw. keine nachweisbare Wechselwirkung der

Protonen $H_F \leftrightarrow H_A$) in Relation gesetzt zu der („eingefrorenen“) räumlichen Wechselwirkung der Protonen H_G und H_H (Abbildung 4–12).

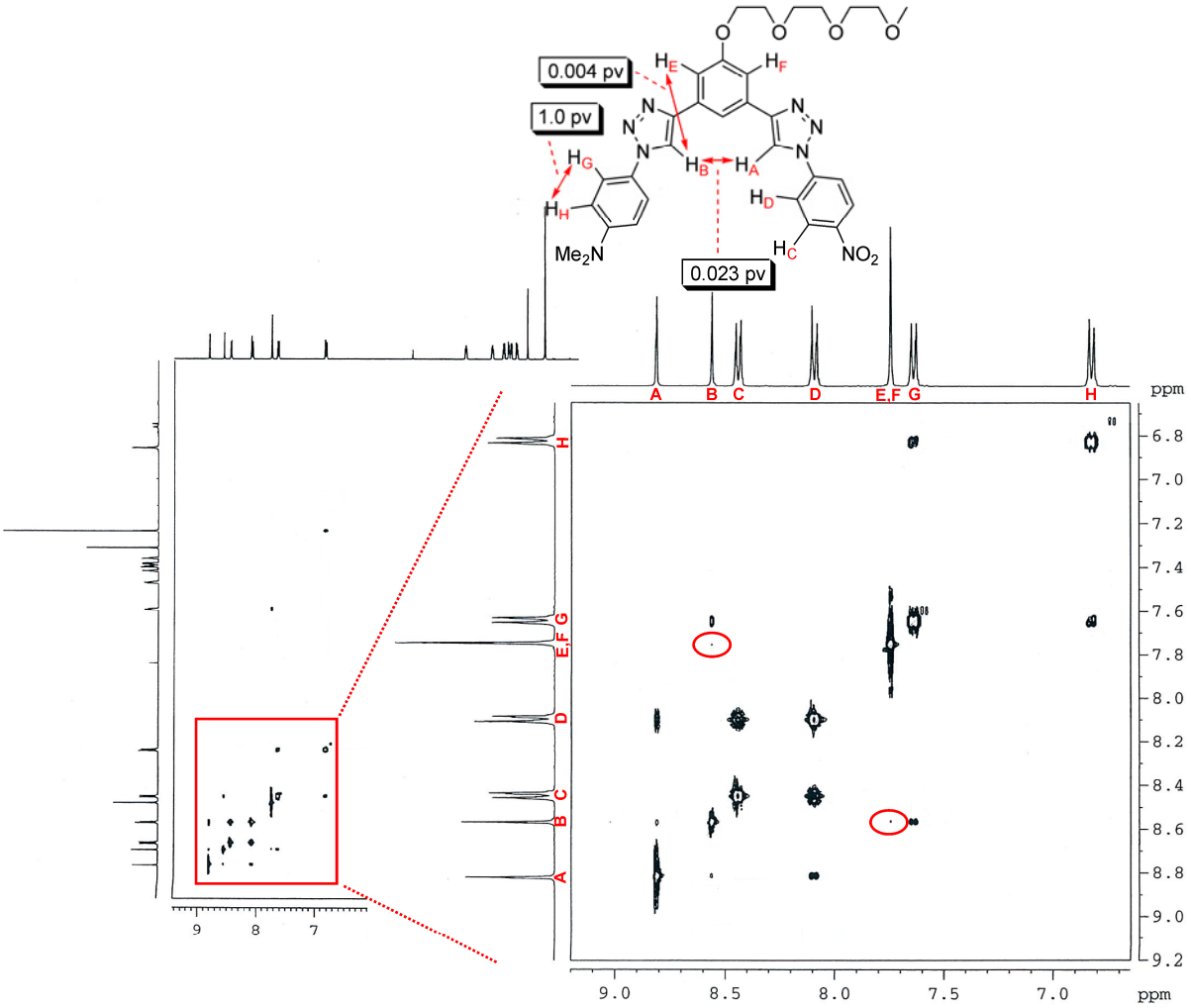


Abbildung 4–12: NOE-NMR-Untersuchungen belegen das Vorliegen der *anti-anti*-Konformation der unsymmetrischen BTP-Struktur **51** in Lösung (CD_2Cl_2, 27 °C).

Neben den NMR-Untersuchungen in Lösung wurden auch zahlreiche Kristallstrukturen von unterschiedlich substituierten BTP-Gerüsten erhalten, vermessen und miteinander verglichen. Allen BTP-Gerüsten gemeinsam ist die gleiche zentrale Einheit mit dem Merkmal der (nahezu) planaren und hufeisenförmigen *anti-anti*-Konformation. Eine Übereinanderlagerung der vier BTP-Strukturen **33**, **40**, **46** und **56** mit unterschiedlichen Substituenten ist in Abbildung 4–13 dargestellt, die die beschriebenen Gemeinsamkeiten der planaren *anti-anti*-Konformation in der Auf- und Seitenansicht deutlich zeigt. Ebenso zu erkennen sind die scheinbar willkürlich im Raum angeordneten Triglyme-Ketten, die zum einen die Kristallisationstendenz der BTP-Strukturen stark mindern (und somit deren Löslichkeit vermitteln). Zum anderen führen sie aufgrund der Freiheitsgrade zu Fehlordnungen im

Kristall (durch fehlende strenge Periodizität der räumlichen Organisation), was die Qualität der Kristalle für die Vermessung über die Röntgenkristallstrukturanalyse herabsetzt oder eine Vermessung zum Teil unmöglich macht.

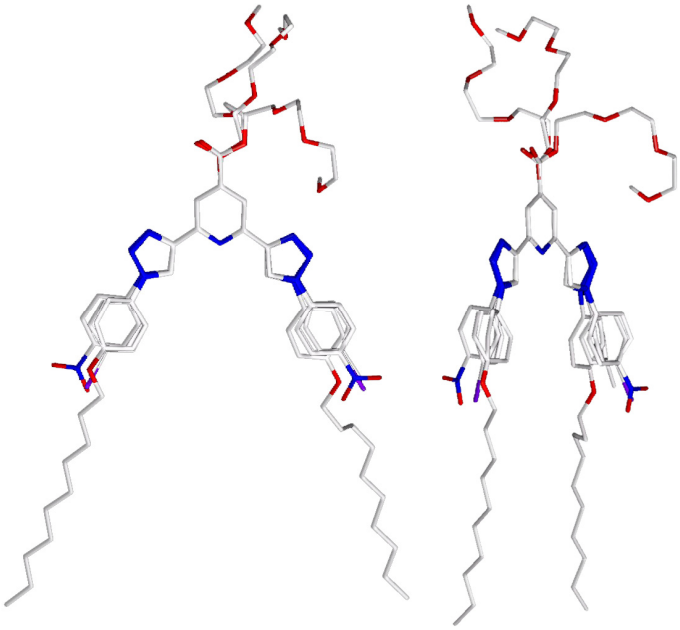
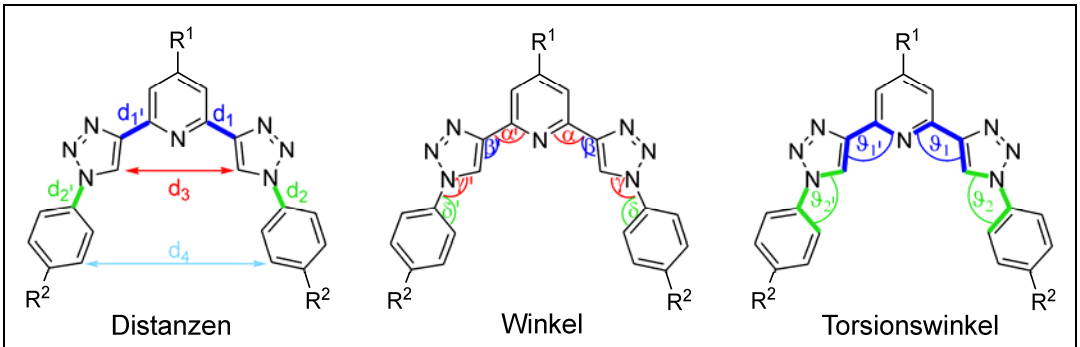


Abbildung 4–13: Übereinanderlagerung der vier Kristallstrukturen **33**, **40**, **46** und **56**; links: Aufsicht, rechts: Seitenansicht.

Um die Kristallstrukturen hinsichtlich ihrer Bindungslängen, Bindungswinkel und Torsionswinkel qualitativ miteinander vergleichen zu können, sind die wichtigsten strukturellen Parameter in Tabelle 4-4 aufgeführt. Zwar weisen alle BTP-Gerüste der Tabelle 4-4 große Gemeinsamkeiten bei der Planarität, der Dimension der Bindungslängen und den Atomabständen auf, zum Teil sind aber auch Abweichungen wie aus der Molekülebene herausgedrehte Arylringe zu vermerken. Ebenfalls interessant ist die Betrachtung der molekularen Symmetrie, also inwiefern der eine „Arm“ der BTP-Struktur dem der anderen Seite gleicht. Bei dem Vergleich der Strukturen miteinander sowie der Symmetrie innerhalb einer BTP-Architektur ist zu beachten, dass keinesfalls nur das Substituentenmuster, also die Art der Substituenten, Einfluss auf die Struktur im Kristall hat, sondern sich Packungseffekte im Kristall ebenso stark auswirken (und damit z.B. auch die Art des Lösungsmittels im Kristall). Daher ist ein struktureller Vergleich der BTP-Gerüste in alleiniger Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster distanziert zu betrachten.

Tabelle 4-4: Bindungslängen, Distanzen, Bindungswinkel und Torsionswinkel verschiedener BTP-Strukturen in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster. In der Tabelle aufgelistet sind die Mittelwerte von d_1 und $d_{1'}$, d_2 und $d_{2'}$ sowie α und α'. Aus Platzgründen und wegen der geringen Abweichungen untereinander sind von den Bindungswinkeln nur die α-Winkel aufgeführt. (β/β' liegen bei 128.2° - 130.0°, γ/γ' bei 128° - 130° und δ/δ' bei 119° - 120°.



BTP	$\bar{d}_1$ [Å]	$\bar{d}_2$ [Å]	d_3 [Å]	d_4 [Å]	$\bar{\alpha}$ [°]	ϑ_1 [°]	$\vartheta_{1'}$ [°]	ϑ_2 [°]	$\vartheta_{2'}$ [°]
33	1.463 ± 0.005	1.427 ± 0.004	5.082	9.686	115.98 ± 0.02	12.43	0.85	-35.59	-25.93
38	1.463 ± 0.005	1.428 ± 0.002	4.995	8.721	115.03 ± 0.4	-5.2	-1.18	-1.72	-6.76
41	1.467 ± 0.005	1.433 ± 0.004	5.140	9.972	115.85 ± 0.35	-1.37	-12.69	-0.04	-43.14
40	1.463 ± 0.002	1.422 ± 0.004	4.963	9.086	115.09 ± 0.45	-1.07	-2.50	6.98	9.30
46	1.465 ± 0.005	1.426 ± 0.003	4.977	9.204	115.13 ± 0.87	4.45	0.69	27.09	-6.74
56	1.474 ± 0.006	1.436 ± 0.001	4.943	9.061	114.14 ± 0.6	0.40	10.06	12.58	0.79

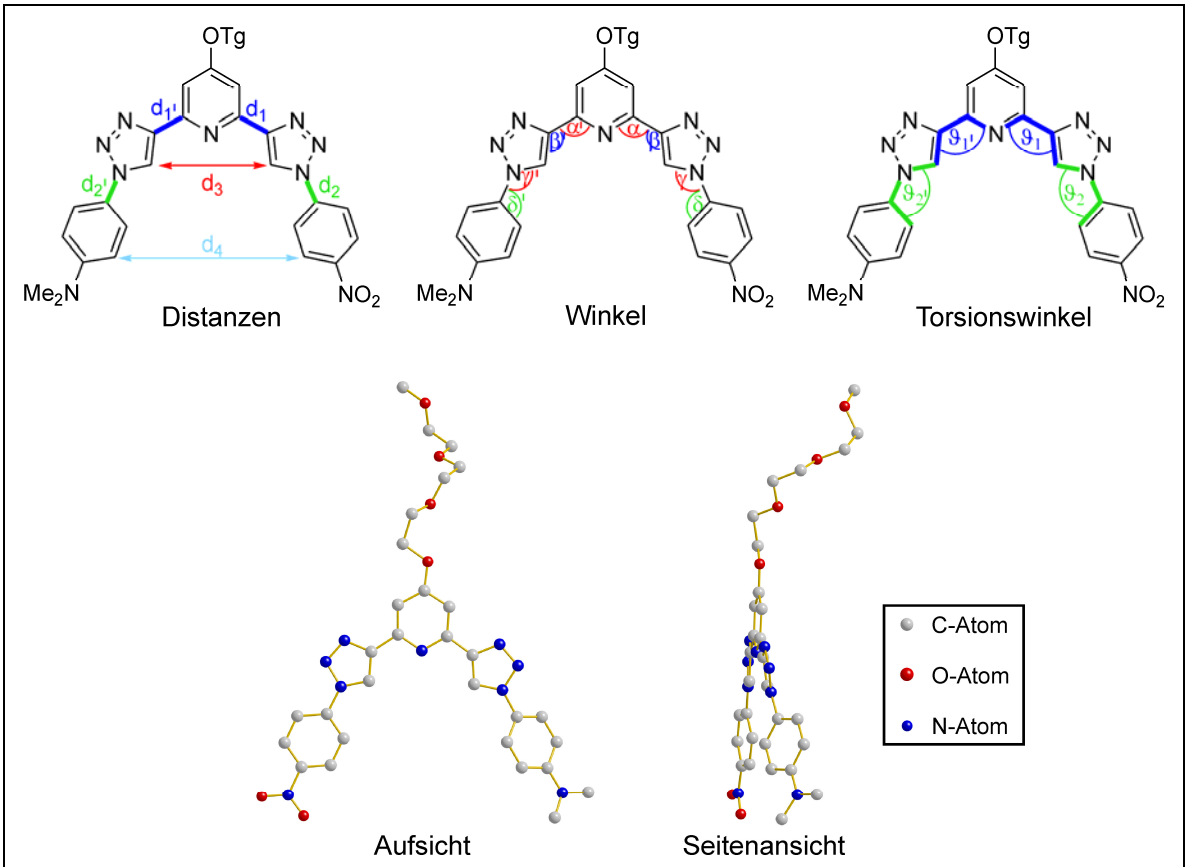
33: $R^1 = CO_2Tg$, $R^2 = CH_3$, **38**: $R^1 = CO_2Tg$, $R^2 = I$, **41**: $R^1 = CO_2Tg$, $R^2 = N(CH_3)_2$, **40**: $R^1 = CO_2Tg$, $R^2 = NO_2$, **46**: $R^1 = OTg$, $R^2 = I$, **56**: $R^1 = CO_2H$, $R^2 = O\text{-}nC_{10}H_{21}$.

Die Bindungslängen d_1 und $d_{1'}$ sind bei allen BTP-Strukturen der Tabelle 4-4 mit 1.46 – 1.47 Å fast identisch. Ebenso verhält es sich bei dem Bindungsabstand d_2 und $d_{2'}$ zwischen dem Triazol- und dem Arylring, der bei 1.42 - 1.43 Å liegt. Insofern scheinen sich das Substitutionsmuster oder etwaige Packungseffekte kaum auf diese Bindungslängen auszuwirken. Bezüglich dieser Parameter liegt auch eine hohe Symmetrie im BTP-Molekül vor. Die Abstände der Triazolringe sowie der Arylringe zueinander unterscheiden sich und liegen bei 4.94 Å bis zu 5.14 Å für d_3, während sie sich bei d_4 über eine Distanz von 8.72 Å bis zu 9.97 Å erstrecken. Je größer also die Distanz d_3, desto größer auch der Abstand d_4, wobei bei dieser Betrachtung die Bindungswinkel α, β, γ, δ, und die Torsionswinkel ϑ miteinbezogen werden müssen. Die Bindungswinkel α und α' sowie β und β' liegen alle in der Größenordnung von 114.1° bis 115.9° bzw. 128.2° bis 130.0°. Ebenso eng ist die Verteilung bei den Bindungswinkeln γ, γ' und δ, δ'. Innerhalb eines BTP-Moleküls sind sowohl γ und γ' als auch die Winkel δ und δ' nahezu gleich groß und auch der Vergleich der BTP-Gerüste untereinander zeigt kaum Unterschiede auf. Die Werte erstrecken sich von 128 -

130° für γ bzw. γ' und von 119 - 120° für δ bzw. δ'. Die größten strukturellen Unterschiede der BTP-Gerüste ergeben sich aus den unterschiedlichen Torsionswinkeln ϑ, also inwieweit die aromatischen Ringe aus der Molekülebene herausgedreht sind und somit das BTP-Molekül von der idealen Planarität abweicht. Hierbei können sich ϑ_1 und ϑ_1' sowie ϑ_2 und ϑ_2' innerhalb eines BTP-Moleküls stark voneinander unterscheiden. Triazol- und Arylringe können in unterschiedlichem Maße um bis zu 27° aus der Ebene herausgedreht sein. Die BTP-Strukturen weisen unterschiedliche Torsionswinkel auf, deren Werte keinem erkennbaren Trend folgen und wahrscheinlich von den Packungseffekten in der Kristallstruktur dominiert werden.

In der Kristallstruktur der unsymmetrisch substituierten BTP-Struktur **51** (Tabelle 4-5) sind die Bindungswinkel α bzw. α' mit gemittelt 113.9° etwas kleiner als die der symmetrischen BTPs der Tabelle 4-4. Daraus resultieren (u.a.) die etwas kleineren Distanzen von d_3 und d_4 von 4.88 Å und 8.88 Å. Die Arylringe sind unsymmetrisch zueinander aus der Molekülebene gedreht.

Tabelle 4-5: Bindungslängen, Distanzen, Bindungswinkel und Torsionswinkel der unsymmetrisch substituierten BTP-Struktur **51**. In der Tabelle aufgelistet sind die Mittelwerte von d_1 und $d_{1'}$, d_2 und $d_{2'}$ sowie α und α' (β/β' liegen zwischen 127.1° und 128.0°, γ/γ' bei 128.4° und 129.4° und δ/δ' bei 118.8 und 121.3°).



BTP	$\bar{d}_1$ [Å]	$\bar{d}_2$ [Å]	d_3 [Å]	d_4 [Å]	$\bar{\alpha}$ [°]	ϑ_1	$\vartheta_{1'}$	ϑ_2	$\vartheta_{2'}$
51	1.467 ± 0.004	1.426 ± 0.005	4.883	8.878	113.85 ± 0.7	1.10	11.02	-12.86	-43.93

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass eine hufeisenförmige, planare *anti-anti*-Konformation der BTP-Gerüste (Abbildung 4–9) sowohl in Lösung als auch im kristallinen Festkörper vorliegt. Dies wurde anhand von quantenmechanischen Rechnungen, NOE-NMR-Untersuchungen sowie mit der Vermessung einer Vielzahl von Kristallstrukturen gezeigt.

4.5.2 Konformationelle Schaltbarkeit

Um die strukturelle Schaltbarkeit von der hufeisenförmigen *anti-anti*-Konformation in die gestreckte *syn-syn*-Konformation mittels externer Stimuli wie dem pH-Wert zu untersuchen, wurden zunächst NOE-NMR Experimente durchgeführt.

In dem Gegenexperiment zu der in Abbildung 4–11 dargestellten Untersuchung für das Vorliegen der *anti-anti*-Konformation der BTP-Verbindung **46**, wurde diese durch Protonierung mit Trifluoressigsäure in die *syn-syn*-Konformation **61** geschaltet wie in Abbildung 4–14 dargestellt. In der protonierten gestreckten *syn-syn*-BTP-Struktur sind die Pyridin- und Triazolprotonen H_A und H_B räumlich sehr nah zueinander angeordnet und wechselwirken daher auch gut miteinander. Daher hat sich die Größe des NOE-Signals der Protonen (in Relation zu den auf den Wert 1 gesetzten NOE Signalen der Protonen H_C und H_D) von nahezu 0 pv (pv = peak volume) auf 0.94 pv erhöht.

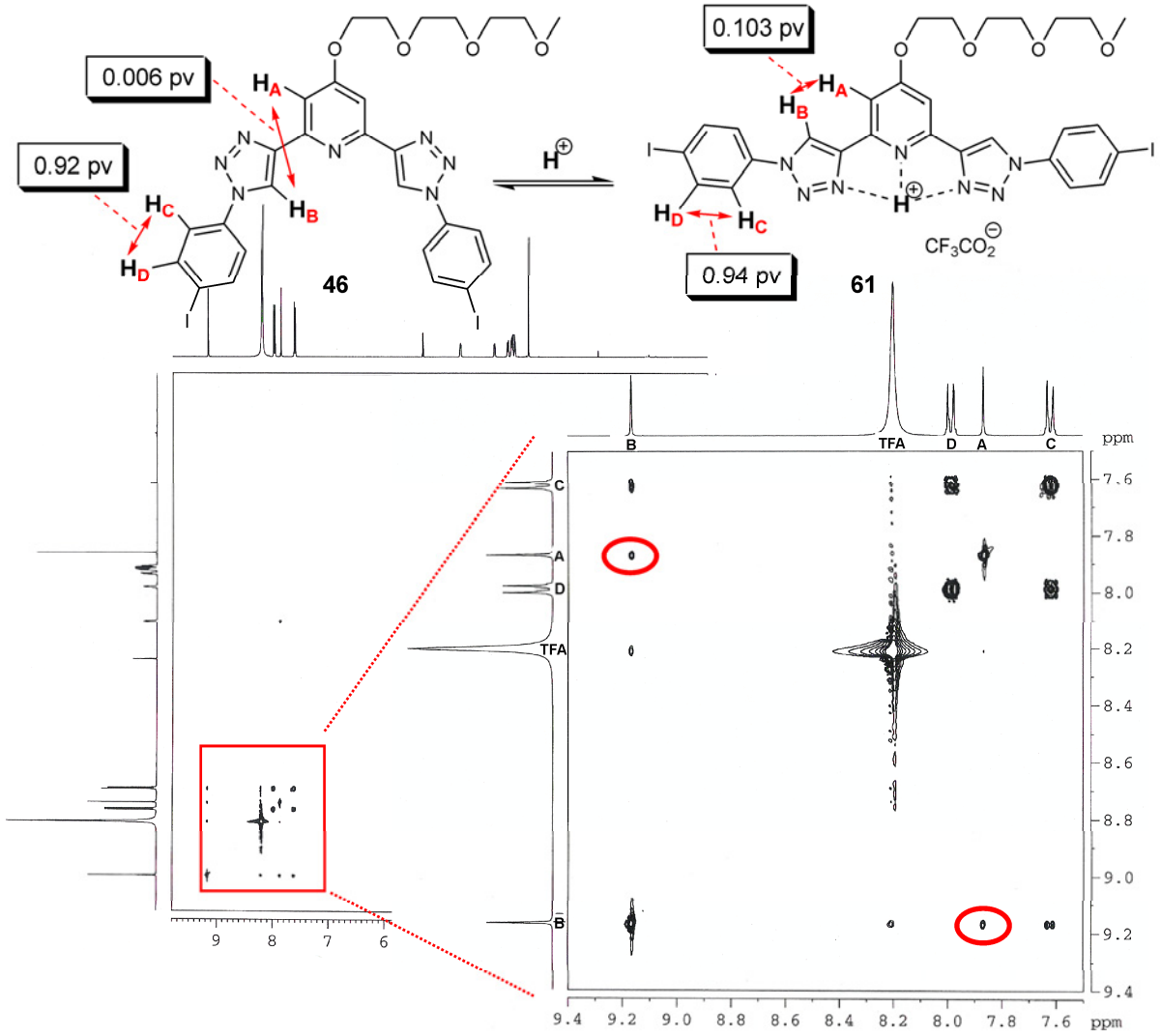


Abbildung 4–14: NOE-NMR-Untersuchungen an der BTP-Verbindung **46** zeigen die Schaltbarkeit in die *syn-syn*-Konformation **61** durch Protonierung (1 Tropfen TFA, CD_2Cl_2, 27 °C).

Die beiden NOE-NMR-Untersuchungen zeigen die zueinander entgegengesetzten Resultate der Wechselwirkung der Protonen A mit B wie entsprechend der vorliegenden Konformationen zu erwarten ist (Abbildung 4–11, Abbildung 4–14). Die Kombination der

beiden Experimente ermöglicht die eindeutige Zuordnung der beiden Vorzugskonformationen. Zudem konnte die pH-sensitive Schaltbarkeit von der hufeisenförmigen *anti-anti*-Struktur in die gestreckte *syn-syn*-Konformation in Lösung belegt werden.

Diese strukturelle Schaltbarkeit in die *syn-syn*-Konformation kann nicht nur durch Protonierung erfolgen, sondern ebenso durch die Koordination an Übergangsmetallionen (vgl. Abbildung 4–9). Eine dem Terpyridin ähnliche Koordination der BTP-Liganden an Übergangsmetallionen unter Komplexausbildung einhergehend mit der Geometrieänderung durch Einnahme der gestreckten *syn-syn*-Konformation wird im folgenden Abschnitt 4.6 beschrieben.

4.6 Tridentate Terpyridin-artige Ligandensysteme

Die Fähigkeit der Chemiker Metallkomplexe für verschiedene Anwendungsbereiche zu generieren hängt vor allem von der Zugänglichkeit neuer Ligandensysteme ab. Tridendate pyridinzentrierte Liganden, allen voran Terpyridin (tpy) **62**, stellen Ligandensysteme dar, die nicht nur von besonderem Interesse für die Katalyse sind, sondern auch in anderen Bereichen der Chemie einen hohen Stellenwert besitzen, wie beispielsweise der supramolekularen oder polymeren Chemie.[40-43] Eine Auswahl an wichtigen tridentaten Terpyridinanaloga ist in Abbildung 4–15 dargestellt.

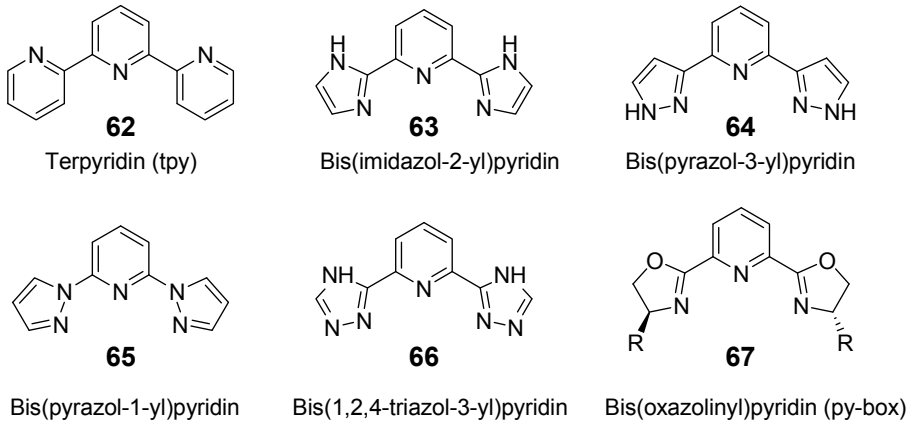


Abbildung 4–15: Struktur von Terpyridin **62** und weiterer pyridinzentrierter tridentater Liganden.

Bis(imidazol-2-yl)pyridin **63** wurde beispielsweise aufgrund seiner stäbchenförmigen Geometrie zusammen mit Lanthanoid(III)ionen von *Piguet* für die Darstellung von lumineszierenden Flüssigkristallen verwendet.[44,45] Die Strukturen von Bis(oxazolinyl)pyridin (Py-Box) **67** [46-48] und der Bis(pyrazolyl)pyridine[45,49] wurden für die

Darstellung von verschiedensten supramolekularen Architekturen,[41] optoelektronischen[41,50] und magnetischen Materialien[51,52] sowie enantioselektiven Katalysatoren[53,54] eingesetzt. Essentiell für die strukturelle Vielfalt sowohl der eigentlichen Liganden und Komplexe als auch der daraus entwickelten Materialien ist die Möglichkeit, die Liganden-Gerüststrukturen einfach und effizient darstellen und variieren zu können.

Ein von uns entwickelter Ansatz, um terpyridinähnliche Liganden auf effiziente Art und Weise zu schaffen und gleichzeitig leicht modifizieren zu können, ist die Verwendung der Kupfer(I)-katalysierten 1,3-dipolaren Cycloaddition, kurz als Klick-Reaktion (CuAAC) bezeichnet.[55,56] Hierbei verwenden wir die hohe Effizienz und leichte Durchführbarkeit der CuAAC, um das Ligandengerüst einfach aufzubauen. Die hohe Toleranz der CuAAc gegenüber den meisten funktionellen Gruppen ermöglicht es hierbei fast beliebige Bauelemente für den Aufbau des Ligandensystems miteinander zu verknüpfen und somit zu einer großen strukturellen Vielfalt zu gelangen (Abbildung 4–2). Zudem sind weitere Postfunktionalisierungen möglich. Durch die gezielte Veränderung der funktionellen Gruppen an dem BTP-Gerüst können die sterischen und elektronischen Gegebenheiten des tridentaten BTP-Liganden verändert und dadurch dessen Koordinationsstärke zu bestimmten Übergangsmetallionen eingestellt werden. Diese leichte Modifizierbarkeit ist in besonderem Maße für Anwendungen in der Katalysechemie interessant.

Dieser Ansatz zeichnet sich dadurch aus, dass der bei der CuAAC entstehende Triazolring keine rein verknüpfende Verbindungseinheit ohne weitere Funktion darstellt. Vielmehr wird der Triazolringe gezielt als koordinierendes Element verwendet, der in Verbindung mit dem zentralen Pyridinring den tridentaten Liganden bildet. Zu Beginn dieser Arbeit gab es eine überschaubare Anzahl an Veröffentlichungen, die den bei der Klick-Reaktion entstehenden Triazolring als funktionale oder strukturgebende Einheit nutzen und gezielt in die Molekülarchitektur integrieren. Im Laufe der Forschungsarbeit erschienen zunächst vereinzelte Arbeiten wie im Kapitel 2.2.5 beschrieben, die *ein* Triazolfragment als koordinierende Einheit in das Ligandensystemen integrieren. In dieser Arbeit wird nun die effiziente Synthese von leicht modifizierbaren dem Terpyridin ähnlichen Ligandengerüsten mit *zwei* integrierten Triazolringen geschildert.

Die Darstellung und strukturelle Charakterisierung der BTP-Liganden sowie erste Prüfungen des Koordinationsverhaltens gegenüber Fe^{2+}-Ionen wurden von mir durchgeführt. Die ausführliche Arbeit der Darstellung, Charakterisierung und Vermessung verschiedener Metallkomplexe sowie deren Eignung der Katalyse wurden in Kooperation mit der

Arbeitsgruppe von *Prof. Limberg* insbesondere von *Marc Ostermeier* durchgeführt.[57] Mit Hilfe der Isothermen Titrationskalorimetrie (ITC) untersuchte *Marie-Anne Berlin* das Koordinationsverhalten der BTP-Liganden in Abhängigkeit von ihrem Substitutionsmuster.[58]

4.6.1 Tridentate BTP-Liganden

Die Eignung der BTP-Strukturen hinlänglich ihrer Fähigkeit, an diverse Übergangsmetallionen zu koordinieren and als Liganden zu agieren, wurde untersucht. Dabei sollte der elektronische Einfluss von Substituenten am BTP-Gerüst auf das Koordinationsverhalten und die Koordinationsstärke der BTP-Liganden erforscht werden. Darüber hinaus war zu klären, in welchem Verhältnis die Liganden und Metallionen im Komplex vorliegen, ob sich also bevorzugt 1:1, 2:1 oder 3:1- Komplexe bilden und welche Geometrie diese besitzen. Als Analysemethode der Wahl wurde die Röntgenkristallstruktur-analyse gewählt, da sie neben dem im Kristall vorliegenden Verhältnis von Ligand zu Metallionen vor allem detaillierte strukturelle Informationen über Bindungslängen und Bindungswinkel liefert. In Lösung wurden unterstützend NMR-Untersuchungen, Isothermale Titrationskalorimetrie (ITC), Cyclovoltametrie- (CV) sowie UV/vis und Fluoreszenz-Analysen durchgeführt, um detaillierte Informationen über die Komplexbildung, Komplex-Stabilität und die Eigenschaften zu erhalten. Als besondere Methodik in Lösung um Einblick in thermodynamische Größen des Koordinationsprozesses zu erhalten ist die „Isothermale Titrationskalorimetrie“ zu nennen, mit der sich Assoziationskonstanten, die Freie Energie, Enthalpie oder Entropie und insbesondere die Koordinationsstöchiometrie bestimmen lassen.[59-62] Mit Hilfe dieser Methodik wurde in der Diplomarbeit von *Berlin* das Komplexierungsverhalten verschiedener BTP-Liganden im Detail untersucht.[58]

Die in Abschnitt 4.4.2 beschriebenen BTP-Strukturen mit Triglymeseitenketten wurden hinlänglich ihres Nutzens als Liganden geprüft. Es konnten, wie im Folgenden beschrieben, vielfältige Metallkomplexe mit interessanten Eigenschaften erhalten werden. Bald zeigte sich jedoch der Nachteil der in die BTP-Strukturen angeknüpften Triglymeseitenketten bei der Züchtung vermessbarer Kristalle. Die Triglymeketten führen aufgrund ihrer Rotationsfreiheitsgrade leicht zu Fehlordnungen im Kristall, was deren Vermessung mit der Röntgenkristallstrukturanalyse stark erschweren oder unmöglich machen kann. Zudem stören sie den Kristallisationsvorgang. Daher wurden weitere BTP-Liganden synthetisiert, die keine Triglymeseitenketten besitzen, sondern kürzere Gruppen mit denen sich die elektronischen Eigenschaften der BTP-Liganden weiterhin beeinflussen und steuern lassen.

Es war zu erwarten, dass die Substituenten an dem zentralen Pyridinring der BTP-Strukturen den größten Einfluss auf die elektronische Struktur des BTP-Gerüstes und damit auf dessen Koordinationsfähigkeit haben würden. Dementsprechend wurden die Funktionalitäten an dem zentralen Pyridinbaustein der BTPs von elektronisch neutralen Wasserstoff-Substituenten (**68**) hin zu elektronenziehenden Methylestergruppen (**69**) und elektronenschiebenden tertiären Aminsubstituenten (**70**) variiert (Abbildung 4–16).

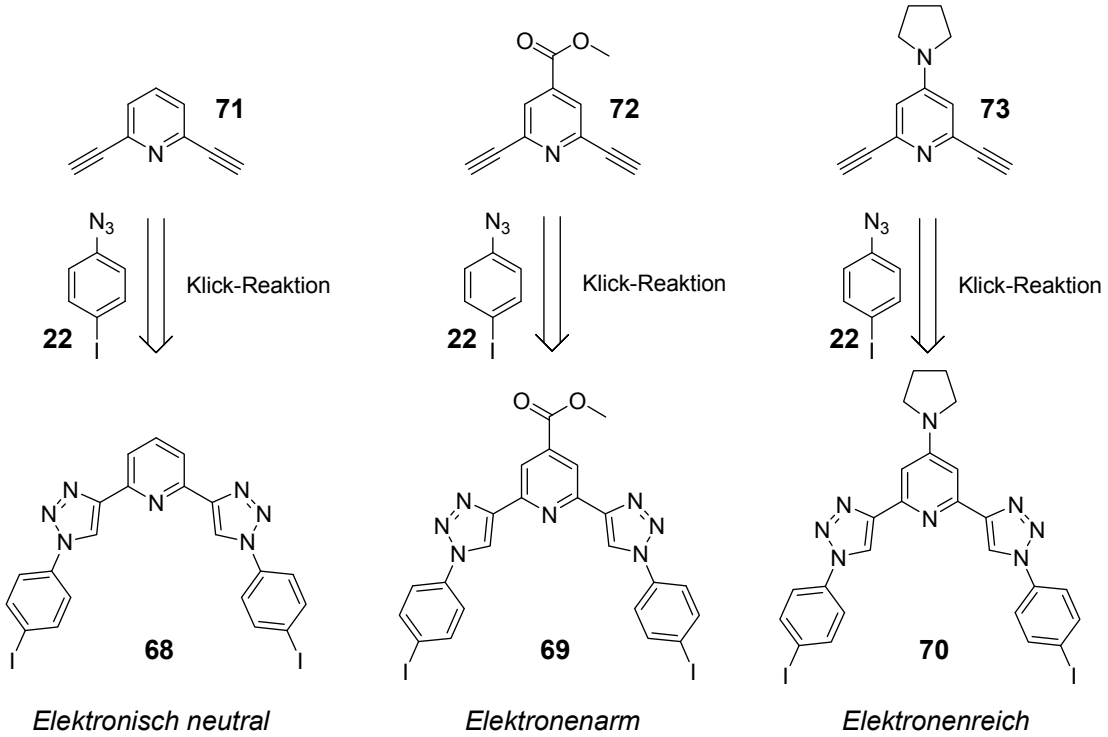


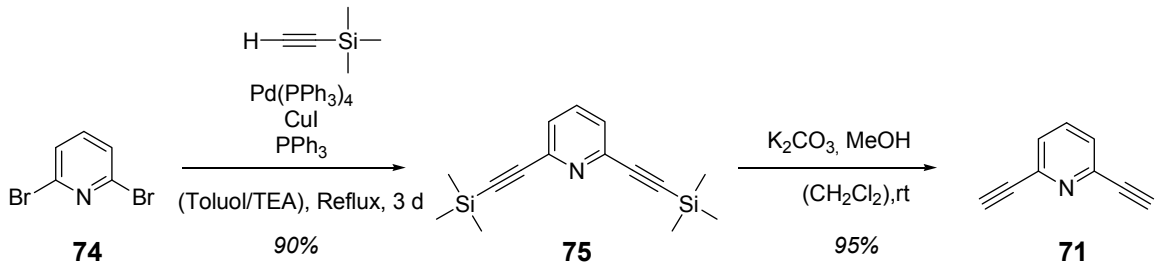
Abbildung 4–16: Designkonzept von BTP-Liganden mit unterschiedlichen Substituenten am zentralen Pyridinring.

Es wurde ein Pyrrolidonring als tertiärer cyclischer Aminrest mit starken Donoreigenschaften gewählt.[63,64] Alle drei BTP-Liganden besitzen an den Arylringen Iod als elektronisch neutralen Substituenten. Die Retrosynthese geht daher wie in Abbildung 4–16 dargestellt auf verschieden substituierte 2,6-Diethynylpyridine (**71**, **72**, **73**) zurück, die in einer Klick-Reaktion mit 1-Azidophenyl-4-iodid **22** umgesetzt werden. BTP-Strukturen mit Iodfunktionalitäten an den Arylringen hatten bei den bereits beschriebenen BTP-Strukturen aus Abschnitt 4.4.2 ein gutes Kristallisationsvermögen gezeigt.

4.6.2 Synthese der BTP-Ligandensysteme

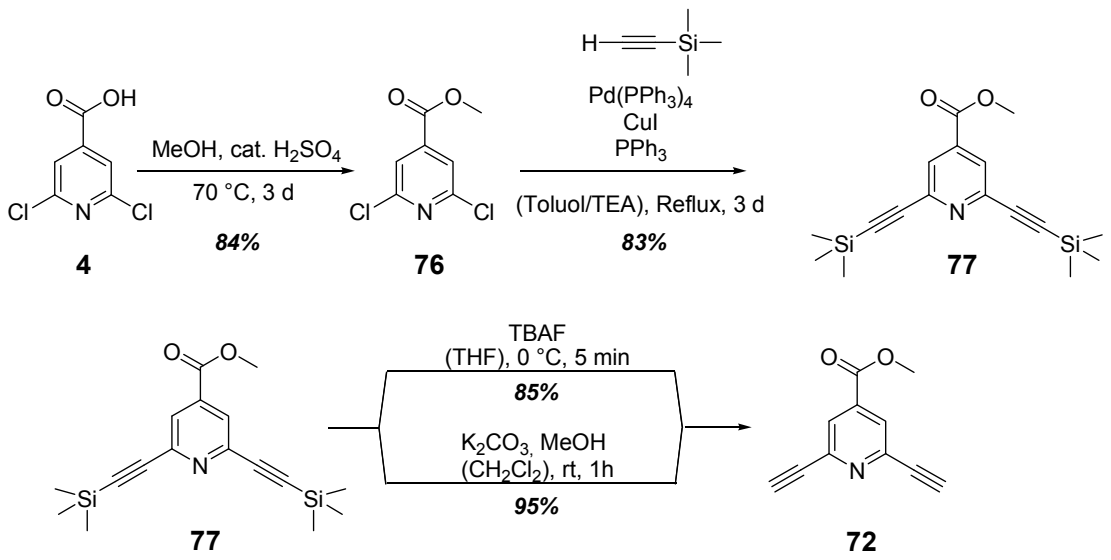
Die drei unterschiedlichen BTP-Gerüste unterscheiden sich in der elektronischen Natur der Substituenten an dem zentralen Pyridinring (Abbildung 4–16). Es wurden daher drei 2,6-Diethynylpyridin-Derivate dargestellt deren Synthese folgend beschrieben ist.

2,6-Diethynylpyridin **71** wurde ausgehend von 2,6-Dibrompyridin **74** synthetisiert.[65] Dieses wurde in einer Pd(0)-katalysierten *Sonogashira*-Kreuz-Kupplung mit TMS-Acetylen zu **75** umgesetzt und anschließend die TMS-Schutzgruppen mit methanolischem K_2CO_3 abgespalten (Schema 4–19).



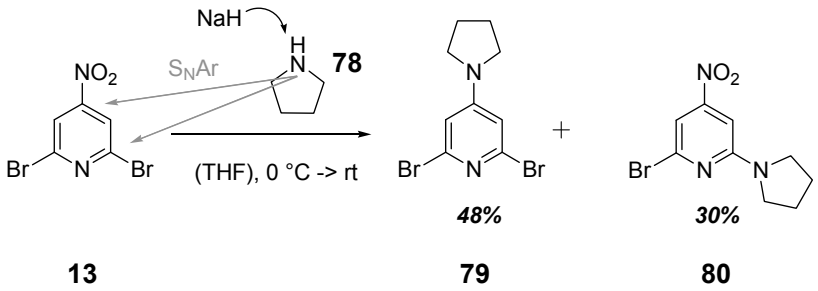
Schema 4–19: Synthese des 2,6-Diethynylpyridins **71**.

Das mit dem Elektronenakzeptor substituierte 2,6-Di(ethynyl)-4-methyloxycarbonylpyridin **72** wurde ausgehend von 2,6-Dichlorisonicotinsäure **4** (siehe Abschnitt 4.2) dargestellt (Schema 4–20). Dieses wurde in Methanol unter Katalyse von Schwefelsäure in den Methylester **76** überführt und gefolgt von der *Sonogashira*-Kupplung (unter Verwendung des bekannten Reaktionsprotokolls) mit TMS-Acetylen zu Verbindung **77** umgesetzt. Die TMS-Schutzgruppe wurde entweder mit dem TBAF-Reagenz als Fluoridionenquelle oder durch Protiodesilylierung mit methanolischem K_2CO_3 abgespalten.



Schema 4–20: Synthese des 2,6-Diethynylpyridins **72** mit Methylesterfunktionalität als Akzeptorsubstituent.

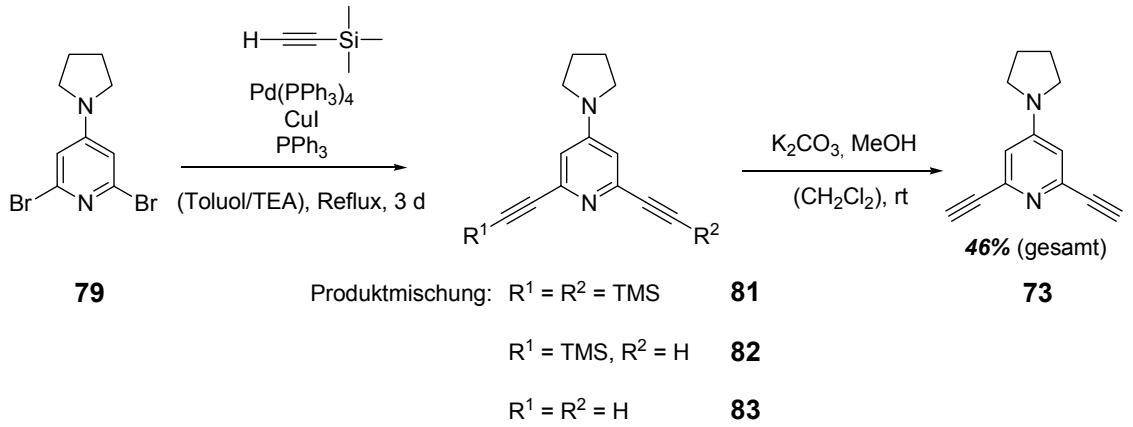
Das mit dem cyclischen tertiären Amin Pyrrolidin als starken Donorsubstituenten substituierte 2,6-Diethynyl-4-(pyrrolidin-1-yl)pyridin **73** wurde ausgehend von dem in Abschnitt 4.2 beschriebenen 2,6-Dibrom-4-nitropyridin **13** synthetisiert. Es wurde das bereits bekannte Syntheseprotokoll der nucleophilen Substitution am Aromaten verwendet: Pyrrolidin **78** wurde in wasserfreiem THF zusammen mit NaH als Base suspendiert und das 2,6-Dibrom-4-nitropyridin **13** hinzugegeben (Schema 4–21). Die nucleophile Substitution erfolgte jedoch nicht nur an der Nitrofunktion unter Bildung des Produkts **79** in 48% Ausbeute, sondern auch einer der Bromsubstituenten wurde nucleophil verdrängt unter Bildung des leuchtend-orangenen Nebenprodukts **80** (Donor-Akzeptor substituierter aromatischer Farbstoff).[8]



Schema 4–21: Nucleophile Substitution am 2,6-Dibrom-4-nitropyridin **13**.

[8] Eine Reaktionsoptimierung, um die Bildung dieses Nebenprodukts **80** zu verhindern, erfolgte nicht.

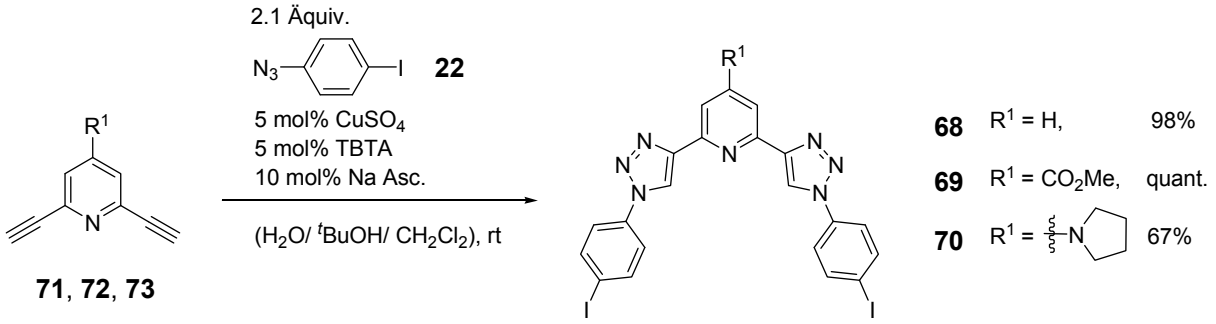
Es folgte die Sonogashira-Kreuzkupplung des 2,6-Dibrompyridins **79** mit TMS-Acetylen, wobei es bereits bei der Kupplung partiell zur Abspaltung der TMS-Schutzgruppen kam (Schema 4–22). Dies spricht für den im Vergleich zu den beiden anderen 2,6-Diethynylpyridin-Komponenten stärker basischen Charakter des mit dem starken Amindonor substituierten Pyridinbausteins.



Schema 4–22: Synthese des donorsubstituierten 2,6-Diethynyl-4-(pyrrolidin-1-yl)pyridins **73**.

Das erhaltene Produktgemisch aus TMS-geschützten (**81**) und (partiell) entschützten 2,6-Diethynylpyridinen (**82**, **83**) wurde durch Protiodesilylierung mit methanolischem K_2CO_3 in das Produkt **73** mit einer Gesamtausbeute von 46% über zwei Reaktionsschritte überführt.

Für die Synthese der BTP-Strukturen unterschiedlicher Elektronendichte wurde das optimierte Klick-Reaktionsprotokoll aus Abschnitt 4.4.2 (Schema 4–13 und Tabelle 4-2) verwendet und die Produkte konnten in Ausbeuten von 67% bis hin zu quantitativen Ausbeuten dargestellt werden.



Schema 4–23: Klick-Reaktion zu den BTP-Liganden **68**, **69** und **70**.

Die Aufreinigung der BTP-Produkte **68**, **69** und **70** erfolgte durch einfache Filtration und anschließendem ausgiebigem Waschen mit wässriger EDTA-Lösung um Kupferionen zu entfernen. Organische Verunreinigungen wurden durch Waschen mit THF, Ethanol and

Diethylether entfernt, wobei die geringe Löslichkeit der BTP-Verbindungen in diesen Lösungsmitteln ausgenutzt werden konnte. Die BTP-Liganden wurden in hoher Reinheit isoliert und von allen drei Liganden konnten Kristalle aus CH_3CN bzw. Aceton-Lösung erhalten werden, die eine detaillierte Strukturanalyse ermöglichen. Die Auf- und Seitenansicht der Kristallstrukturen der BTP-Liganden **68**, **69** und **70** sind in Abbildung 4–17 dargestellt.

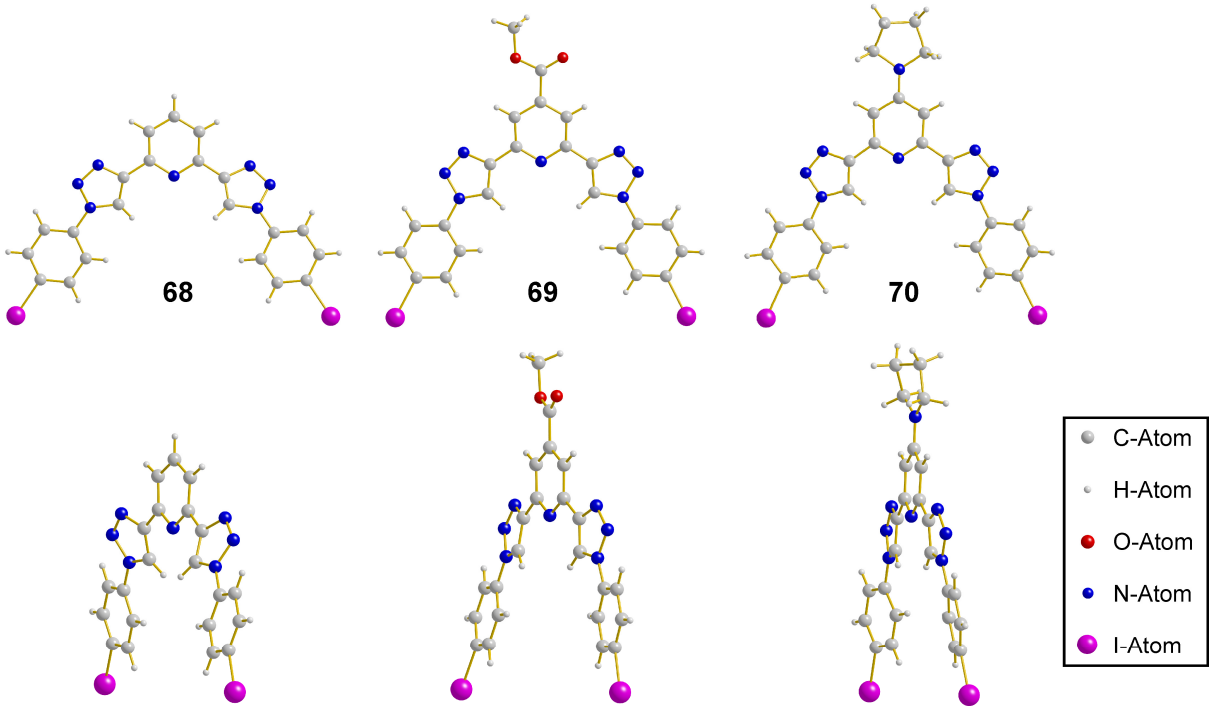
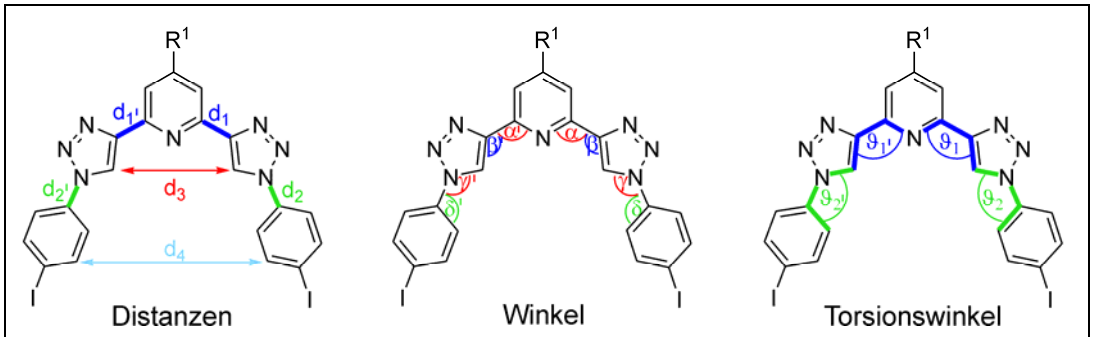


Abbildung 4–17: Auf- und Seitenansicht der Kristallstrukturen der drei elektronisch unterschiedlich substituierten BTP-Liganden **68**, **69** und **70** (**68** aus CH_3CN, **69** aus Aceton, **70** aus CH_3CN).

Wiederum liegt das zentrale BTP-Gerüst (nahezu) planar in der hufeisenförmigen *anti-anti*-Konformation vor. Ausgewählte Bindungslängen, Distanzen, Bindungswinkel sowie Torsionswinkel sind in Tabelle 4-6 dargelegt.

Tabelle 4-6: Bindungslängen, Distanzen, Bindungswinkel und Torsionswinkel der BTP-Strukturen **68** (R^1 = H), **69** ($R^1 = CO_2CH_3$) und **70** ($R^1 = NC_4H_8$). Aufgelistet sind die Mittelwerte von d_1 und $d_{1'}$, d_2 und $d_{2'}$ sowie α und α'. Aus Platzgründen und wegen der geringen Abweichungen untereinander sind von den Bindungswinkeln nur der Mittelwert des α-Winkels aufgeführt. (β/β' liegen bei 126.1°°- 131.4°, γ/γ' bei 128° – 129° und δ/δ' bei 119° – 120°).



BTP	$\bar{d}_1$ [Å]	$\bar{d}_2$ [Å]	d_3 [Å]	d_4 [Å]	$\bar{\alpha}$ [°]	ϑ_1	ϑ_1'	ϑ_2	ϑ_2'
68	1.465 ± 0	1.416 ± 0	5.310	9.981	115.1 ± 0	-19.69	-19.69	14.94	14.94
69	1.463 ± 0.001	1.424 ± 0.004	4.938	8.834	115 ± 0.1	-3.43	10.61	12.57	0.71
70	1.475 ± 0.001	1.427 ± 0.001	4.785	8.276	113.75 ± 0.32	2.31	-19.20	9.79	-19.20

Die gemittelten Bindungslängen $d_1/d_{1'}$ und $d_2/d_{2'}$ sowie die Bindungswinkel der drei BTP-Liganden stimmen gut mit den in Tabelle 4-4 diskutierten Werten überein. Sie liegen im Bereich von 1.46 - 1.47 Å für d_1 und 1.41 - 1.43 Å für d_2. Hinlänglich dieser Werte weisen die BTP-Kristallstrukturen eine hohe Symmetrie auf, denn die Bindungslängen d_1 und $d_{1'}$ sowie d_2 und $d_{2'}$ sind beinahe identisch. Auch die Distanzen d_3 und d_4 liegen mit 4.78 bis 5.31 Å sowie 8.27 bis 9.98 Å im üblichen Wertebereich. Ebenfalls weichen die Bindungswinkel mit gemittelt α = 113.75 bis 115.1, β = 126.2 bis 131.4° γ = 128.5 bis 129.2° sowie δ = 119.5 bis 120.6° nicht von den üblichen Werten ab. Erneut ist bei den Torsionswinkeln – dem Maß für die Abweichung von der idealen Molekülplanarität – die größte Differenz zu verzeichnen die keiner erkennbaren Regel unterliegt. Es ist zu vermuten, dass Packungseffekte einen wesentlichen Einfluss auf die molekulare Struktur im Kristall haben.

Beeindruckend ist die hohe Symmetrie, in der die BTP-Verbindung **68**, die über keine funktionelle Gruppe am zentralen Pyridinring verfügt, vorliegt. Beide BTP-Seiten haben die identischen Bindungsabstände $d_1 = d_{1'}$ (1.465 Å) und $d_2 = d_{2'}$ (1.416 Å), alle Bindungswinkel sind vollkommen gleich (α = α' = 115.1°, β = β' = 131.4°, γ = γ' = 129.2°, δ = δ' = 120.6°) und auch die Torsionswinkel stimmen auf beiden Seiten überein ($\vartheta_1 = \vartheta_1' = -19.69°$, $\vartheta_2 = \vartheta_2' = 14.94°$.

4.6.3 BTP-Eisen(II)-Komplexe

Um Einblick in das Koordinationsverhalten und die Ligandenstärke in Abhängigkeit von der genauen Ligandenstruktur zu erhalten wurden zunächst UV/vis Titrationen mit dem Eisen(II)-Salz $Fe(BF_4)_2$ durchgeführt. Zu einer $CHCl_3$-Lösung des BTP-Liganden **38** mit einer optischen Dichte von $OD(\lambda_{max})$ ~0.9 (10^{-6} molare Lösung) wurden schrittweise 0.2 Äquivalente einer methanolischen Lösung des $Fe(BF_4)_2$-Salzes hinzutitriert.

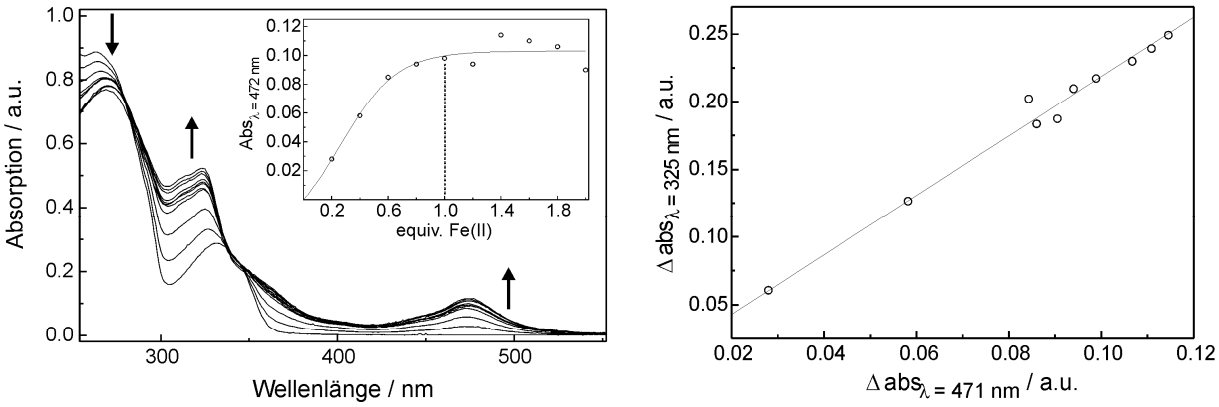
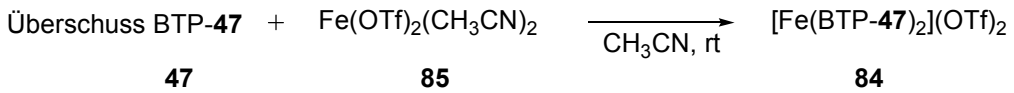


Abbildung 4–18: Absorptionsänderung bei der Titration von $Fe(BF_4)_2$ zu der BTP-Verbindung **38** ($CHCl_3$, 25 °C). Die Auftragung der Extinktionsdifferenzen ergibt einen linearen Zusammenhang (R = 0.99917).

Einhergehend mit der Koordination der BTP-Liganden an die Eisen(II)-Ionen unter Ausbildung der Eisenkomplexe wurde eine starke Änderung der Absorption beobachtet. Dabei ist zu bemerken, dass alle Titrationskurven durch isosbestische Punkte verlaufen. Das Vorliegen von isosbestischen Punkten und der lineare Zusammenhang, der sich bei der Auftragung der Extinktionsdifferenzenen ergibt, sprechen deutlich für ein Gleichgewicht zwischen freien und komplexierten BTP-Liganden. Die Bildung weiterer Koordinationsaddukte kann für diese Titration somit ausgeschlossen werden. Mit fortschreitender Bildung des Eisen(II)-Komplexes ist die anwachsende Absorption im sichtbaren Wellenlängenbereich mit einem Absorptionsmaximum bei 471 nm zu beobachten (Metall-Ligand- bzw- Ligand-Metall-Charge-Transfer-Bande). Die Auftragung der Äquivalente an Eisen(II)-Ionen gegen die Absorption bei einer Wellenlänge von 472 nm (Einschub in Abbildung 4–18) zeigt einen klaren Endpunkt der Absorptionsänderung bei einem 1:1 Verhältnis von Ligand zu Fe(II). Auch bei weiterer Zugabe an Fe(II)-Ionen bleibt die Absorption konstant, was eindeutig auf die Bildung eines 1:1 Eisen-BTP-Komplexes in dieser methanolischen $CHCl_3$-Lösung hinweist. In diesem ersten Experiment zur

Untersuchung des Komplexierungsverhaltens der BTP-Strukturen wurde nicht streng unter Wasserfreiheit in Schutzgasatmosphäre gearbeitet, so dass Effekte wie die (teilweise) Oxidation des Fe(II) zu Fe(III) durch Luftsauerstoff oder die konkurrierende Koordination von Wasser oder Methanol an das Eisenzentrum nicht auszuschließen sind.

Im Rahmen des Kooperationsprojektes mit der Arbeitsgruppe *Limberg* konnte von *Ostermeier* die Kristallstruktur eines Eisen(II)-Komplexes der Formel $[Fe(BTP\text{-}\mathbf{47})_2](OTf)_2$ (**84**) aus der Reaktion von $Fe(OTf)_2$ (**85**) mit dem BTP-Liganden **47** in Acetonitril erhalten werden.



Schema 4–24: Darstellung des Eisen(II)-Komplexes **84**.

Darin wird das Eisen(II)-Zentrum von zwei BTP-Liganden (**47**) verzerrt oktaedrisch koordiniert (Abbildung 4–19). Die Ladung des Komplexes wird durch zwei Trifluormethansulfonat-Gegenionen kompensiert. Deutlich zu erkennen ist die zwar noch planare, nun aber gestreckte Struktur des BTP-Gerüstes. Damit konnte eindeutig nun auch anhand einer Kristallstruktur die konformationelle Schaltbarkeit der BTP-Architekturen von der gebeugten *anti-anti*-Konformation in die komplexierte *syn-syn*-Konformation anhand von BTP-**47** gezeigt werden.

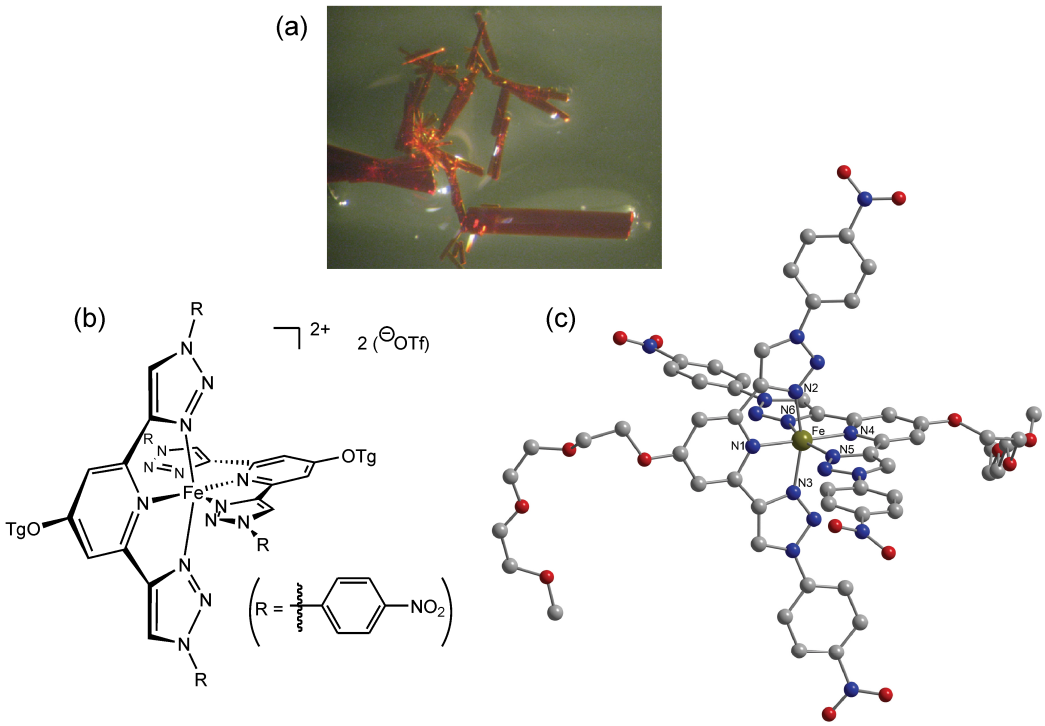


Abbildung 4–19: (a) Photographie der rot-braunen Kristalle $[Fe(BTP\text{-}\mathbf{47})_2](OTf)_2$ (**84**) (b) Molekülstruktur von **84** (c) Kristallstruktur von **84**; auf die Darstellung der Wasserstoffatome und der Lösungsmittelmoleküle wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet. Ausgewählte Bindungslängen (Å) und Winkel (°): N1-Fe 1.913(4), N2-Fe 1.921(3), N3-Fe 1.945(3), N4-Fe 1.908(4), N5-Fe 1.937(4), N6-Fe 1.936(4); N1-Fe-N2 80.0(2), N1-Fe-N3 81.1(2), N1-Fe-N4 178.2(2), N1-Fe-N5 101.2(2), N1-Fe-N6 98.4(2), N2-Fe-N3 160.9(2), N2-Fe-N4 99.1(2), N2-Fe-N5 91.5(2), N2-Fe-N6 91.8(2), N3-Fe-N4 99.9(2), N3-Fe-N5 89.5(2), N3-Fe-N6 93.7(2), N4-Fe-N5 80.4(2), N4-Fe-N6 80.0(2), N5-Fe-N6 160.4(2).

Die Betrachtung der Kristallstruktur des Eisenkomplexes **84** erweckt den Eindruck, dass das Eisen(II)ion zu klein für die BTP-Ligandentasche ist und daher die Triazolseitenarme leicht in Richtung des Eisen(II)zentrums gebogen sind, um effektiv mit diesem wechselwirken zu können. Die Röntgenkristallstrukturanalyse des Eisenkomplexes zeigt unerwartet kurze Fe-N-Bindungslängen von durchschnittlich 1.93 Å. Dies und die rot-braune Farbe der Kristalle deuten auf das Vorliegen eines „Low-spin"-Komplexes bei einer Temperatur von 116 K hin. Dementgegen zeigen „High-Spin"-Komplexe von Fe(II) der Art $[Fe(L)_2]^{2+}$ mit Bis(pyrazolyl)pyridin-Liganden unter diesen Umständen normalerweise eine Bindungslänge von 2.1 bis 2.2 Å.[66-69] Bei Erwärmen auf Raumtemperatur wurde kein thermochromatischer Effekt beobachtet, also keine Farbänderung der Kristalle. Ebenso konnten ^{1}H-NMR-Untersuchungen in CD_3CN bei Raumtemperatur durchgeführt werden, die nur bei Vorliegen eines „Low-Spin"-Komplexes und damit eines diamagnetischen Zustandes möglich sind (Abbildung 4–20).

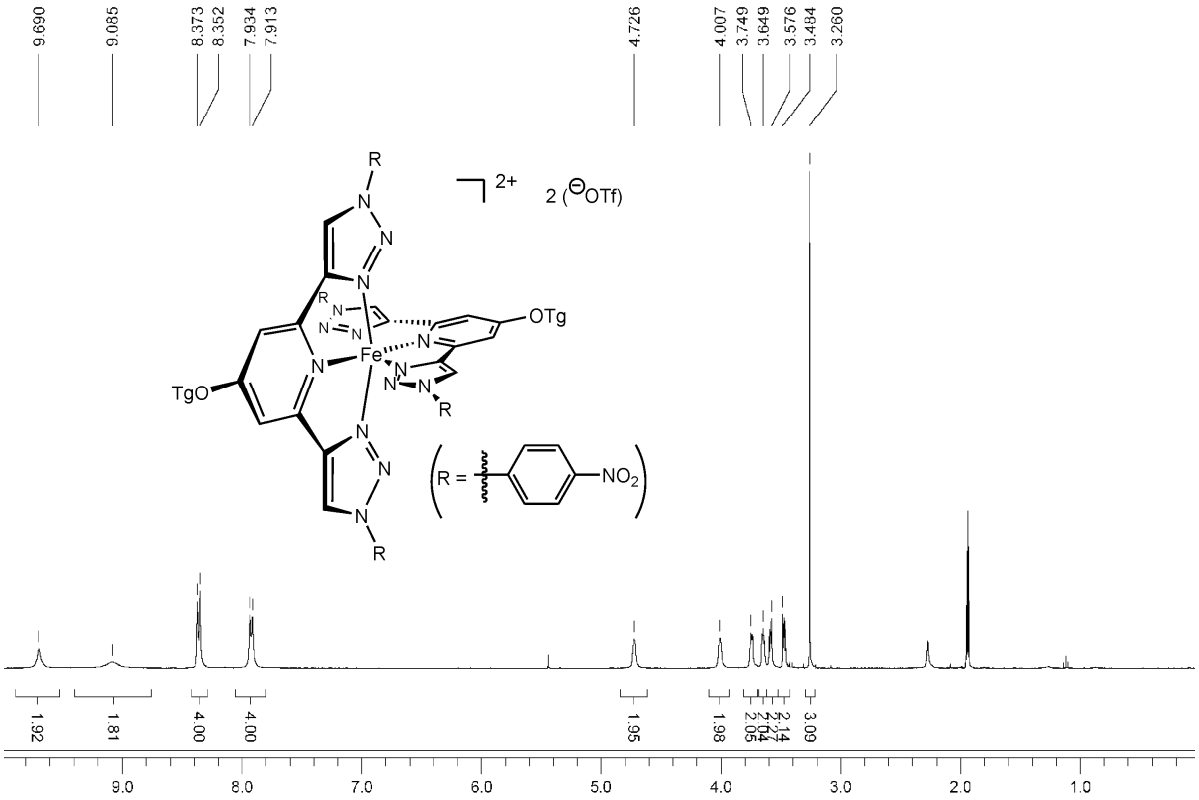


Abbildung 4–20: ^{1}H-NMR des Eisen(II)-Komplexes [Fe(BTP-**47**)$_2$](OTf)$_2$ **84** in CD_3CN bei 27 °C.

Dieser Befund ist umso überraschender, als dass die strukturell ähnlichen Bis(pyrazolyl)pyridin-Liganden **64** bereits weit unterhalb der Raumtemperatur von dem „Low-Spin"-Zustand in den „High-Spin"-Zustand übergehen[49] oder dies bei 30 K durch Bestrahlung mit Licht induziert werden kann. Dieser Effekt wird als „light-induced excited spin state trapping" (LIESST-Effekt)[70] bezeichnet und definiert den durch Lichteinfang induzierten Spinübergang in den „High-Spin"-Zustand. Erklären lässt sich das Phänomen des Auftretens eines „Low-Spin"-Komplexes mit dem starken Ligandenfeld des BTP-Liganden, das in der Größenordnung von dem von Terpyridin liegen könnte.[71] In weiteren Untersuchungen soll geklärt werden, inwieweit die elektronische Struktur der Substituenten am BTP-Gerüst einen Einfluss auf den Spin-Übergang bzw. die Temperatur hat, bei dem der Spinübergang abläuft. Von besonderem Interesse könnte ein Spin-Übergang sein, der in einem für Anwendungen üblichen Temperaturbereich nahe Raumtemperatur induziert durch Licht abläuft und eine Änderung der magnetischen oder geometrischen Eigenschaften des Fe(II)-Komplexes zur Folge hat. In Kombination mit der Möglichkeit BTP-Fe(II) Komplexe mit Hilfe der Klick-Reaktion effizient in makromolekulare oder supramolekulare Architekturen zu integrieren oder über funktionelle Gruppen wie Alkylketten auf Oberflächen aufbringen zu können, ergeben sich weitere interessante potentielle Anwendungsbereiche.

4.6.3.1 Isothermale Titrationskalorimetrie der BTP-Eisen(II)-Komplexe

In Lösung wurde das Koordinationsverhalten von BTP-Liganden (**40**, **33**, **41**, **47**, **45**, **48**) gegenüber Eisen(II)-Ionen in Abhängigkeit von der Natur der Substituenten mit Hilfe der Isothermal-Titrationskalorimetrie (ITC)[59] untersucht (Abbildung 4–21).[58] Die Koordination der BTP-Liganden an Eisen(II)-Ionen ist ein exothermer Vorgang, die Enthalpie der Komplexbildung ist daher negativ. In Übereinstimmung mit der Kristallstruktur des Eisen(II)-BTP-**47**-Komplexes **84** berechnet sich aus den ITC-Ergebnissen ein 1:2-Verhältnis von Fe(II) zu BTP-Ligand. Wie zu erwarten nimmt die Koordinationsstärke des BTP-Liganden mit steigendem elektronenschiebenden Charakter der Substituenten (also mit in ihrem Betrag wachsenden negativen σ_{para}-Werten) und damit der Elektronendichte im Liganden zu. Bemerkenswert ist, dass *beide* Substituenten R^1 und R^2 Einfluss auf die Stärke der Koordination haben. Die Größenordnung der Komplex-Bildungskonstanten K liegt bei 10^6 – 10^8 M^{-1}. Detaillierte Informationen sind der Diplomarbeit von *Berlin* zu entnehmen.[58]

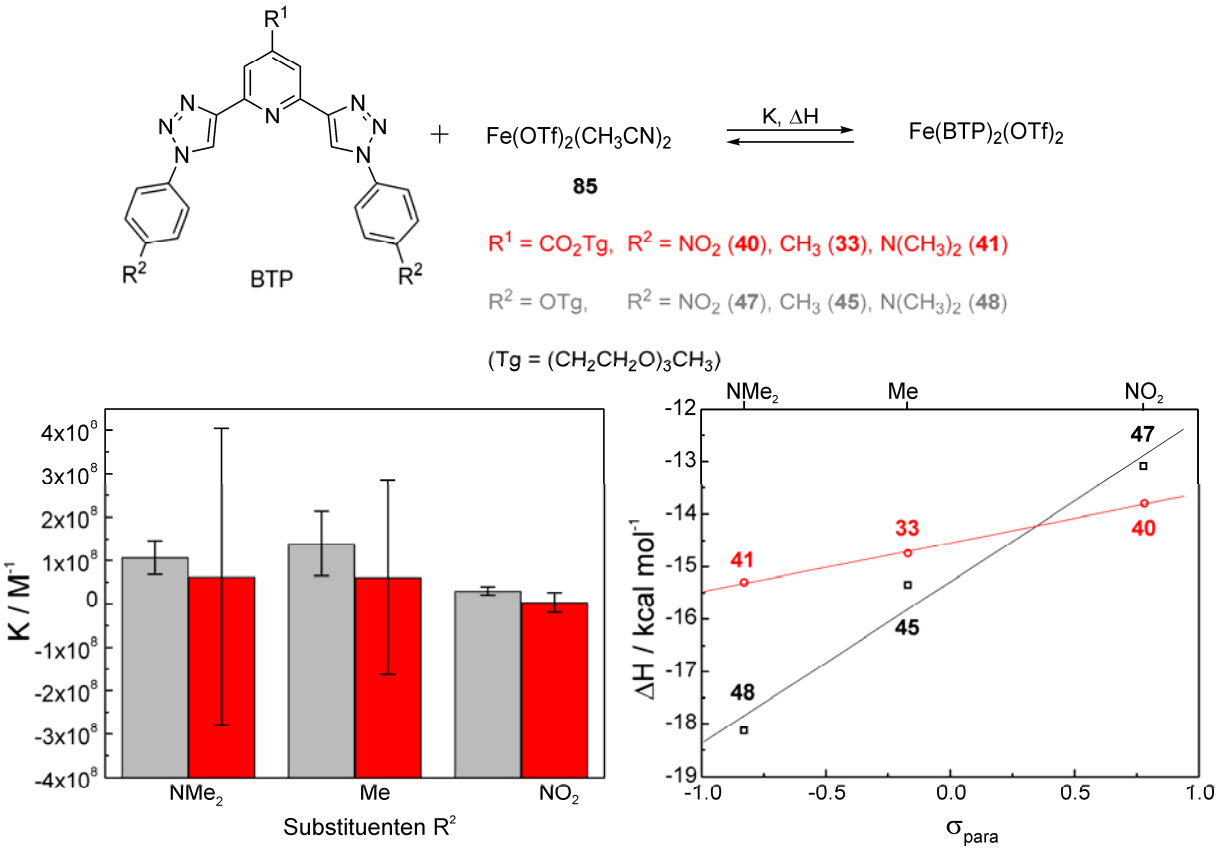


Abbildung 4–21: Bindungskonstanten und Enthalpien der Koordination verschiedener BTP-Derivate **40, 33, 41, 47, 45** und **48** an Fe(II) in Abhängigkeit von den Substituenten (rote Werte bzw. Balken: $R^1 = CO_2Tg$, graue Werte bzw. Balken: $R^2 = OTg$; $Tg = (CH_2CH_2O)_3CH_3$).

4.6.4 BTP-Europium(III)-Komplexe

Ein Einsatzgebiet in denen Terpyridin und Terpyridinähnliche tridentate Liganden wie Bis(pyrazolyl)pyridin oder Bis(benzimidazolyl)pyridin verwendet werden, ist die Sensibilisierung der Lumineszenz der Lanthanide. Die direkte Anregung der Lanthanide ist durch das Verbot des 4f-4f-Übergangs nach der Laporte-Regel verboten.[45] Daher werden geeignete Chromophore benötigt die in einem möglichst breiten UV/vis-Bereich absorbieren und die Anregungsenergie möglichst effizient auf das Lanthanoid übertragen. Diese werden in einen angeregten Zustand angehoben und können dann lumineszieren. Idealerweise sollten die Liganden folgende Eigenschaften erfüllen: (a) sie sollten stabile Komplexe mit den Lanthanidionen bilden, um Anwendungen beispielsweise auch unter physiologischen Bedingungen zu ermöglichen, (b) für eine hohe Lumineszenzausbeute sollte der Energietransfer auf das Lanthanidion möglichst effizient sein, (c) vibronische Desaktivierung durch Koordination an Wassermoleküle sollte vermieden werden.[72] Ein günstiger Ansatz diese Anforderungen (bestmöglich) zu erfüllen besteht darin, um ein Lanthanid(III)-Ion drei tridentate Liganden koordinativ zu organisieren. Vor diesem Hintergrund wurde das Koordinationsverhalten von BTP-Liganden an Europium(III)-Ionen in Zusammenarbeit mit *Marc Ostermeier* der Arbeitsgruppe *Limberg* untersucht.[57]

Zu dem Europium(III)-Salz $Eu(OTf)_3$ **85** wurden drei Äquivalente des BTP-Liganden **46** hinzugefügt und nach Rühren ein farbloser Niederschlag erhalten. Durch einen sorgsamen Kristallisationsvorgang konnten Kristalle erhalten werden. Auch in diesem Fall führte die Anwesenheit der Triglymeketten in den BTP-Gerüsten zu Fehlordnungen im Kristall, die deren Qualität zum Teil stark herabsetzten. Mit BTP-**46** konnte ein 1:3-Komplex [Eu(BTP-**46**)$_3$(OTf)$_3$ (**86**) erhalten werden, der auch vollständig charakterisiert wurde, jedoch besaßen die gezüchteten Kristalle aufgrund der Fehlordnung der Triglymeseitenketten eine zu geringe Qualität für die Auflösung mit der Röntgenkristallstrukturanalyse. Mit dem BTP-Liganden **45** konnten Kristalle des Europiumkomlexes **87** von guter Qualität erhalten und vermessen werden. Darin koordinieren drei BTP-Liganden (**45**) mit insgesamt neun N-Atomen in einer verzerrt trigonal prismatischen Geometrie an das zentrale Eu(III)-Ion (Abbildung 4–22).

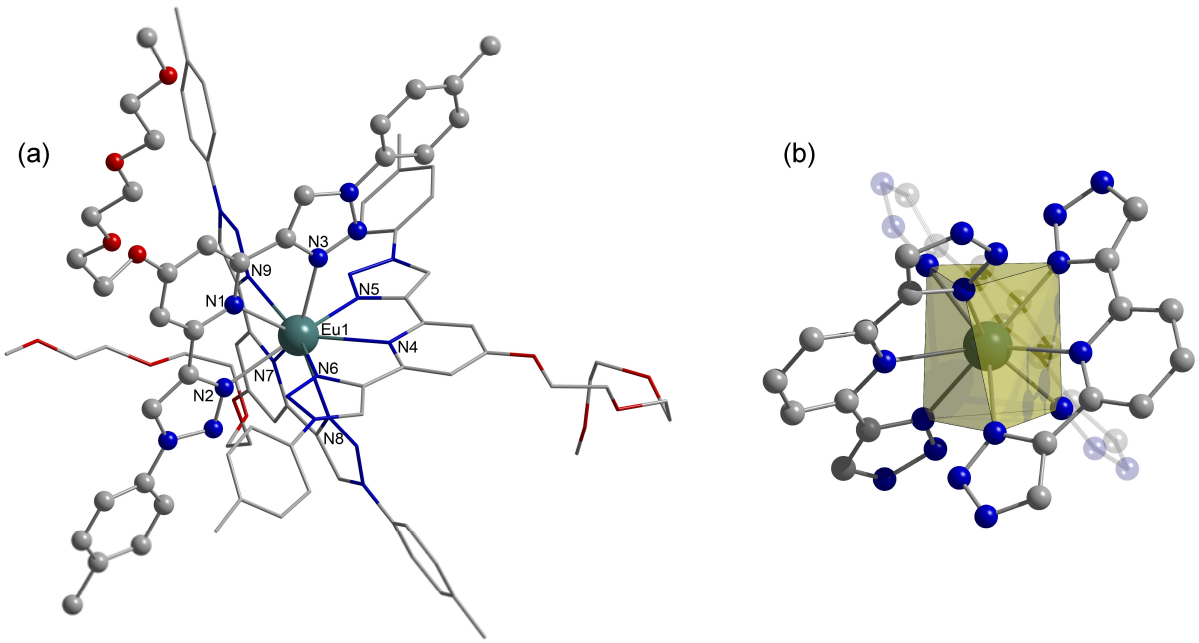


Abbildung 4–22: a) Kristallstruktur des Komplexes [Eu(BTP-**45**)$_3$](OTf)$_3$ **87** (Wasserstoffatome, Anionen, und Lösungsmittelmoleküle sind der Übersichtlichkeit wegen weggelassen. OTf = Trifluoromethanesulfonat). b) Trigonal prismatische Koordination an das Eu(III)-Zentrum. Ausgewählte Bindungslängen (Å) und Winkel (°): N1-Eu 2.574(8), N2-Eu 2.531(8), N3-Eu 2.513(8), N4-Eu 2.598(8), N5-Eu 2.520(8), N6-Eu 2.514(8), N7-Eu 2.572(8), N8-Eu 2.507(8), N9-Eu 2.499(7); N1-Eu-N2 62.9(3), N1-Eu-N3 64.2(2), N1-Eu-N4 122.4(3), N1-Eu-N5 136.7(3), N1-Eu-N6 74.2(3), N1-Eu-N7 119.8(3), N1-Eu-N8 135.7(2), N1-Eu-N9 74.3(3), N2-Eu-N3 127.1(3), N2-Eu-N4 135.4(3), N2-Eu-N5 147.2(3), N2-Eu-N6 78.8(3), N2-Eu-N7 74.6(3), N2-Eu-N8 78.3(3), N2-Eu-N9 89.0(3), N3-Eu-N4 74.7(3), N3-Eu-N5 79.4(3), N3-Eu-N6 85.2(3), N3-Eu-N7 137.5(2), N3-Eu-N8 146.3(3), N3-Eu-N9 79.1(2), N4-Eu-N5 63.9(3), N4-Eu-N6 63.5(3), N4-Eu-N7 117.8(3), N4-Eu-N8 71.7(3), N4-Eu-N9 135.6(3), N5-Eu-N6 127.3(3), N5-Eu-N7 72.6(2), N5-Eu-N8 87.6(3), N5-Eu-N9 76.6(3), N6-Eu-N7 137.2(3), N6-Eu-N8 78.2(3), N6-Eu-N9 148.4(3), N7-Eu-N8 64.1(3), N7-Eu-N9 63.8(3), N8-Eu-N9 128.0(3).

Wiederum zeigen die BTP-Liganden **45** in dem Komplex eine planare Anordnung in der komplexierten *syn-syn*-Konformation. In dem Komplex kommt es zu keiner Winkelverzerrung wie es bei dem Eisen(II)-komplex **84** zu beobachten ist. Dies spricht dafür, dass das Eu(III)-Ion in seiner Größe sehr gut in die Koordinationstasche der BTP-Liganden passt.

Der Eu(BTP-**45**)$_3$(OTf)$_3$-Komplex zeigt ein interessantes Emissionsverhalten bei Anregung mit UV-Licht. Während der Komplex **87** unter Tageslicht farblos ist, zeigt er unter UV-Anregung bei 254 nm sowohl in Lösung als auch im Kristall und amorphen Pulver eine rote Fluoreszenz (Abbildung 4–23). Der BTP-Ligand **45** im Komplex **87** vermag also das UV-

Licht zu absorbieren und die Energie effektiv an das Eu(III)-Ion zu übertragen, welches dann die für Lanthanidionen typisch langwellige und scharfe Emission zeigt.

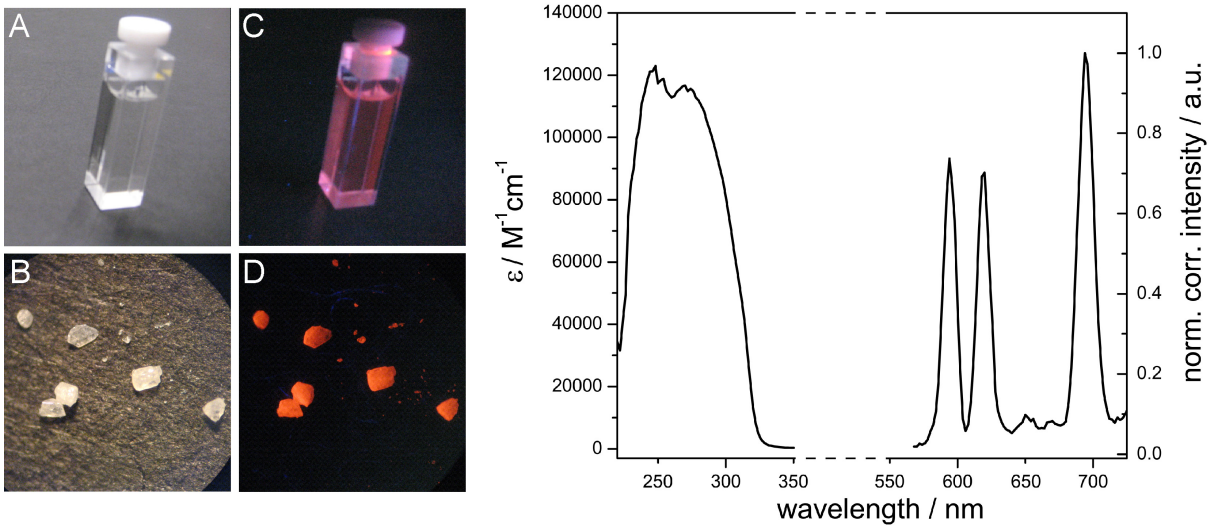


Abbildung 4–23: Eu(BTP-**45**)$_3$(OTf)$_3$ **87** Komplex in Lösung (A) und im Kristall (B) unter Tageslicht farblos, bei Anregung mit UV-Licht von 254 nm Wellenlänge rot fluoreszierend in Lösung (C) und im Kristall (D).

Auch hier ermöglicht die leichte strukturelle Variierbarkeit der BTP-Liganden und damit der elektronischen und sterischen Eigenschaften die Adaption der Lumineszenz-Eigenschaften. Weiterhin besteht die Möglichkeit, emittierende Eu(III)-BTP-Komplexe unter Ausnutzung der Klick-Reaktion effizient an Biomakromoleküle zu knüpfen oder auf Substratoberflächen aufzubringen.

4.7 Vergleich der *anti-anti*- mit der *syn-syn*-Konformation

Nachdem gezeigt werden konnte, dass BTP-Verbindungen unabhängig von dem Substitutionsmuster bevorzugt in einer hufeisenförmigen *anti-anti*-Konformation vorliegen, und diese durch Protonierung oder Koordination an Übergangsmetallionen in eine *syn-syn*-Konformation geschaltet werden kann, sollen nun im Folgenden die wichtigsten strukturellen Unterschiede der beiden Konformationen verdeutlicht werden. Dazu wird der für diese Untersuchung interessante Ausschnitt der Fe(II) Kristallstruktur **84** (*syn-syn*-Konformation, *A*) betrachtet und der *anti-anti*-Struktur der freien BTP-Verbindung **40** (*B*) in Abbildung 4–24 gegenübergestellt. Beide BTP-Gerüste tragen die gleichen elektronenziehenden Nitro-Substituenten an den Arylringen, jedoch unterschiedliche Substituenten an dem zentralen Pyridinring. Verglichen mit dem großen strukturellen Unterschied der gestreckten *syn-syn*-

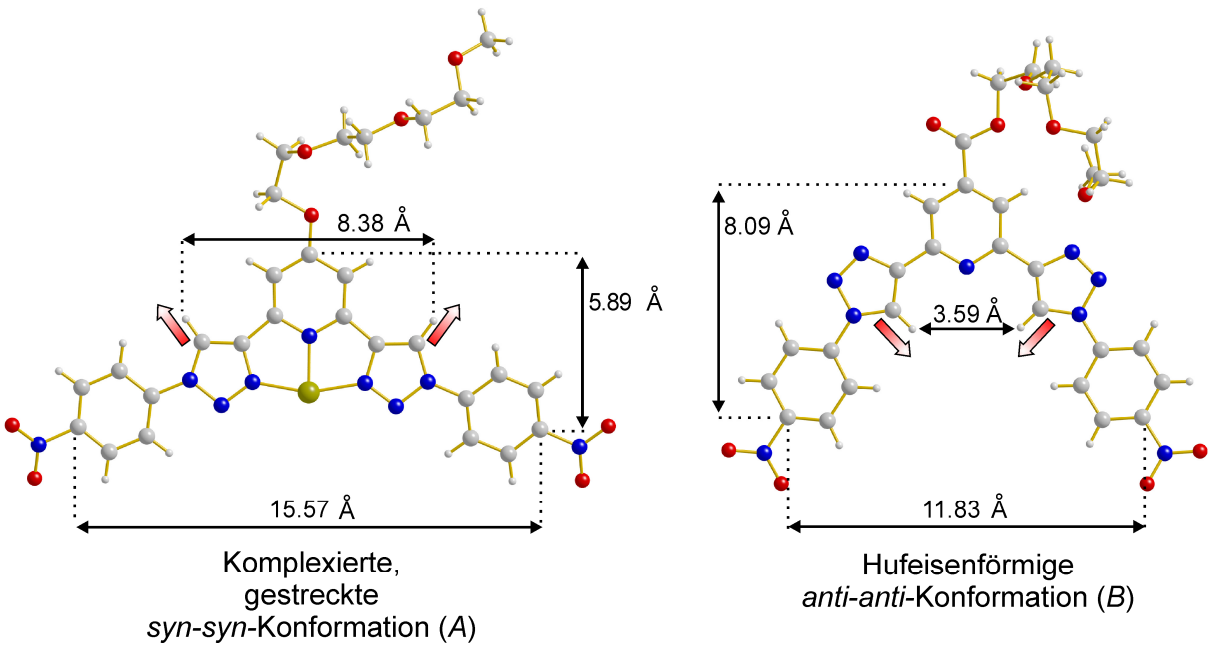


Abbildung 4–24: Vergleich der *anti-anti*-BTP-Konformation mit der *syn-syn*-Konformation anhand der Kristallstrukturen. Links ein Ausschnitt des Fe(II)-Komplexes **84**, rechts die BTP-Verbindung **40** (grau: C-Atom bzw. H-Atom, rot: O-Atom, blau: N-Atom, gold: Fe(II)-Atom).

Die beiden Konformationen der BTP-Struktur unterscheiden sich gravierend in ihrer Geometrie, d.h. ihrem Aspektverhältnis. Die komplexierte *syn-syn*-Konformation ***A)*** kann mit einer gestreckten Geometrie beschrieben werden, die eine größere Längenausdehung besitzt. Hier besitzen die *para*-C-Atome der Arylringe eine Distanz von 15.57 Å zueinander. In der *anti-anti*-Konformation ***B)*** beträgt der Abstand nur 11.83 Å. Dagegen zeigt die *anti-anti*-Konformation ***B)*** eine größere Höhenausdehnung. Der Abstand der Pyridin-Kohlenstoffatome (Position 4) zu den *para*-Arylring-Kohlenstoffatomen beträgt 8.09 Å in der hufeisenförmigen *anti-anti*-Konformation ***B)***, in der *syn-syn*-Konformation ***A)*** dagegen nur 5.89 Å.

Ähnlich verhält es sich mit dem Abstand der Triazolprotonen. In der gestreckten Konformation ***A)*** besitzen die Triazolprotonen einen Abstand von 8.38 Å und zeigen wie mit den roten Pfeilen markiert voneinander weg. In der *anti-anti*-Konformation ***B)*** beträgt die Distanz der Triazol-Protonen zueinander 3.59 Å, beide Triazolprotonen sind in Richtung des Zentrums des Moleküls ausgerichtet und zeigen aufeinander zu. Dementsprechend umgekehrt zu der Pfeilrichtung zeigen die Dipolmomente der beiden Triazolringe in Konformation ***A)*** zueinander, in Konformation ***B)*** voneinander weg. Beiden Konformationen ist die (nahezu) planare Geometrie gemeinsam.

4.8 Zusammenfassung und Ausblick

Unter Verwendung der hohen Effizienz der Klick-Reaktion konnten unterschiedlich substituierte 2,6-Bis(1-aryl-1,2,3-triazol-4-yl)pyridine, kurz BTP-Strukturen, die der Beschaffenheit des Terpyridins strukturell ähneln, einfach und in hohen Ausbeuten modular dargestellt werden. Eine unsymmetrische BTP-Struktur wurde über die sequentielle Synthese unter Verwendung der TIPS-Schutzgruppe synthetisiert. Das robuste BTP-Gerüst kann an Funktionalitäten wie Estergruppen oder Iodogruppen weiter postfunktionalisiert werden. Durch Verseifung der Estergruppen waren Amphiphile (**56**) zugänglich, über die *Sonogashira*-Kupplung an den Iodogruppen konnten makromolekulare dimere Porphyrinchromophore (**55**) synthetisiert werden.

Die aromatischen BTP-Verbindungen besitzen unabhängig von den Substituenten eine planare *anti-anti*-Konformation, in der die N-Atome der benachbarten Heteroaromatenringe voneinander weggedreht sind (*anti* zueinander stehen). Das Vorliegen dieser *anti-anti*-Vorzugskonformation wurde sowohl im Kristall über Röntgenkristallstrukturanalyse als auch über 2-dimensionale NMR-Spektroskopie in Lösung bewiesen. Die BTP-Strukturen können von der hufeisenförmigen *anti-anti*-Konformation durch Protonierung oder Koordination an Übergangsmetallionen konformationell in die gestreckte *syn-syn*-Konformation geschaltet werden. Auch dies wurde in Lösung mit NMR- und UV/vis-Spektroskopie und anhand der Kristallstrukturanalyse von Übergangsmetallkomplexen (**84**, **87**) nachgewiesen.

BTP-Verbindungen stellen eine neue Klasse von strukturell leicht modifizierbaren tridentaten pyridinzentrierten Liganden dar, die an diverse Übergangsmetallionen koordinieren. Mit Eisen(II)-Salzen bilden sie oktaedrische 2:1-Komplexe mit interessanten magnetischen Eigenschaften. Der Europium(III)-Komplex, in dem drei BTP-Liganden trigonal prismatisch an das Metallzentrum koordinieren, hat außergewöhnliche lumineszierende Eigenschaften.

Teile der hier vorgestellten Arbeiten wurden in *Chemistry - A European Journal* **2007** veröffentlicht.[73]

In weiterführenden Arbeiten sollen die besonderen Eigenschaften der BTP-Verbindungen in Anwendungen genutzt werden um beispielsweise magnetische Materialien, deren Magnetismus bei Raumtemperatur durch Licht an- und ausgeschaltet werden kann, zu entwickeln. Auf den bisherigen Erkenntnissen aufbauend werden Komplexe mit diversen weiteren Metallionen synthetisiert und das Struktur-Eigenschaftsverhalten untersucht.[57] Insbesondere von Interesse sind hierbei die BTP-Liganden **68**, **69** und **70** mit kürzeren

Seitenketten, die die Gewinnung von qualitativ hochwertigen Kristallstrukturen für die Röntgenkristallstrukturanalyse erlauben. Darüber hinaus wird das Koordinationsverhalten gegenüber diversen Übergangsmetallionen im Detail mit Techniken wie der ITC oder der Cyclovoltametrie untersucht. In weiterführenden Arbeiten wird die katalytische Aktivität diverser BTP-Übergangsmetallkomplexe getestet.

Das Selbstorganisationsverhalten von BTP-Verbindungen mit Alkylseitenketten soll an der Flüssig-Fest-Grenzfläche zu Graphit untersucht werden. Aufbauend auf dem Amphiphil **56** sollen weitere amphiphile BTP-Verbindungen mit einem markanten Aspektverhältnis synthetisiert und deren potentielle Selbstorganisation zu interessanten supramolekularen Aggregatstrukturen in Lösung analysiert werden.

Auf Grundlage der konformationellen *anti-anti*-Präorganisation der BTP-Bausteine sollen nach dem Prinzip des „Helizitäts-Codons“ von *Lehn*[1,4] helikal gefaltete Oligomere und Polymere dargestellt werden. Die entwickelte Reaktionssequenz aus Klick-Reaktion, Schutzgruppenabspaltung und erneuter Klick-Reaktion kann in einem Synthesecyclus wiederholt werden und sollte so die kontrollierte Darstellung von makromolekularen Architekturen definierter Größe ermöglichen, wobei in den Kupplungsschritten von der hohen Effizienz der Klick-Reaktion profitiert werden soll. Die konformationelle Schaltbarkeit der BTP-Struktur eröffnet hierbei die Möglichkeit, responsive makromolekulare Architekturen zu generieren.

4.9 Experimenteller Teil

4.9.1 General Methods

Solvents and starting materials were used as received. 2,6-Dibromopyridine, citrazinic acid, the aryl azide precursors, and europium(III)triflate are commercially available as a bulk chemical and were used without further purification. Toluene and THF, were distilled under an inert gas (Ar) atmosphere over $NaAl(C_2H_5)_4$, CH_2Cl_2 over CaH_2 and acetonitrile and triethylamine (TEA) over KOH, prior to use. Triethylene glycol monomethyl ether was stored over activated molecular sieves in inert gas atmosphere (Ar) and distilled prior to use. $Pd(PPh_3)_4$ was freshly prepared.[74] All reactions requiring inert gas were performed under Ar atmosphere. **TLC** was performed on Merck Silica Gel 60 F254 TLC plates with a fluorescent indicator with a 254 nm excitation wavelength. Compounds were visualized under UV light at 254 nm. **Column chromatography** was carried out with 130 – 400 mesh silica gel using the

eluents specified (Hex = hexane, PE = petrol ether, EtOAc = ethyl acetate). **NMR** spectra were recorded on a 400 MHz (100.6 MHz for ^{13}C) Bruker AV 400 or on a 300 MHz (75.6 MHz for ^{13}C) Bruker DPX 300 spectrometer at 27 °C using residual protonated solvent signals as internal standard (^{1}H: $\delta(CHCl_3)$ = 7.26 ppm, $\delta(CH_2Cl_2)$ = 5.30 ppm, $\delta((CH_3)_2SO)$ = 2.50 ppm, $\delta(CH_3OH)$ = 3.31 ppm and ^{13}C: $\delta(CHCl_3)$ = 77.16 ppm, $\delta(CH_2Cl_2)$ = 53.52 ppm, $\delta((CH_3)_2SO)$ = 39.52 ppm, $\delta(CH_3OH)$ = 49.00 ppm). Assignments are based on chemical shifts and/or DEPT as well as COSY spectra (Ar is used as abbreviation for assigning both aromatic as well as triazole moieties). NOE NMR experiments were performed with degassed and argon saturated samples in CD_2Cl_2 at 27 °C using the *noesygpph* pulse program. Mixing times (D8) were adjusted to 1.0 sec to assure for maximum NOE sensitivity. **Mass spectrometry** was performed on Bruker-Esquire 3000 (ESI, Ionentrap-MS, potential 4500 V) or Bruker-Apex III (FTICR-MS, ESI-HRMS) and Finnigan MAT 8200 (EI, double focusing sector field, resolution of 3000, 70 eV ionization), respectively. The BTP metal ion complexes were measured on a QSTARXL Applied Biosystems ESI Q-TOF with a ISV of 950 V. HPLC separations were performed with Shimadzu LC-10A systems equipped with a photodiode array detector (PAD or DAD), specific measuring and system conditions are described at the corresponding substances. **GC** was performed on a Carlo Erba HRGC instrument equipped with a achiral 30 m DB-1 column using FID detection and employing 0.8 bar of H_2 as the carrier gas. **UV-visible absorption and fluorescence emission** spectra were recorded in quartz cuvettes of 1 cm path length on a Cary 50 Spectrophotometer and a Cary Eclipse Fluorimeter, respectively, each equipped with a Peltier thermostated cell holder at 25 ± 0.05 °C using spectrophotometric grade solvents. Emission spectra were corrected for variations in photomultiplier response and lamp intensity over wavelength using correction curves generated on the instrument, followed by normalization considering the optical density of the sample at the excitation wavelength. The samples were excited at λ = 265 nm, slit widths were set to 10 nm bandpass for excitation and 10 nm bandpass for emission.

General procedure of the copper catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition

All click reactions described in this chapter have been done using the following procedure:

A three necked flask was charged with 2,6-diethynyl pyridines **1** and **2**, respectively, (1 equiv.), the aryl monoazides (1.0- 1.5 equiv. per acetylene functionality), sodium ascorbate (0.1-0.2 equiv.), TBTA (0.05 equiv.) and a solvent mixture of $H_2O/^{tert}BuOH/CH_2Cl_2$ 1/2/1.

The flask was evacuated and flushed with argon repeatedly (3 cycles). $CuSO_4$ was added (stock solution, 10 mg $CuSO_4$ per 0.3 mL of water) and the mixture was stirred for 3 d at r.t. in the dark. In case of an appearing precipitate additional CH_2Cl_2 was added. After the acetylene starting material was consumed indicated by TLC monitoring the mixture was transferred into a separation funnel and CH_2Cl_2 was added. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 x), the organic phases were combined and washed once with brine. After drying over $MgSO_4$, filtration, and removal of the solvent *in vacuo* a colored solid was obtained that was purified by column chromatography (CH_2Cl_2/acetone) to yield the respective products in high analytical purities.

General procedure for the preparation of aryl azides

Aryl azides were prepared by the diazotation reaction of the corresponding aniline derivative as described for the preparation of 4-azido-benzoic acid ethyl ester **24**. (4-Azido-phenyl)-dimethyl-amine **26** was prepared using the cross coupling reactions conditions with CuI described by *Liang*.[27]

Synthesis of complexes

Complexes [Fe(47)$_2$](OTf)$_2$ and [Eu(BTP)$_3$](OTf)$_3$: All manipulations were carried out in a glove-box, or else by means of Schlenk-type techniques involving the use of a dry argon atmosphere and dry, degassed and argon saturated solvents.

Crystal structures

Crystal structure determinations 33 – 41, **46**, **48**, **56**, **[Fe(47)$_2$](OTf)$_2$**, **[Eu(45)$_3$](OTf)$_3$**. Crystals were transferred to the respective diffractometers and cooled to the denoted temperatures by a stream of cold N_2 gas. In order to increase the signal to noise ratio for the diffracted intensities a data collection strategy involving phi scans and multiple omega scans at different phi values and constant chi was employed. The resulting high redundancy intensity data were averaged using the programs *SADABS* (Sheldrick/Bruker-AXS, 2005) or *SCALEPACK* (Otwinowski, 1997). $R_{int} = \Sigma \mid F_o^2 - F_o^2(\text{mean}) \mid / \Sigma [F_o^2]$, $R_1 = \Sigma \mid |F_o| - |F_c| \mid / \Sigma |F_o|$ and $wR_2 = \{ \Sigma [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \Sigma [w(F_o^2)^2] \}^{½}$. Structures were solved using direct

methods (*SHELXS-97*) and refined by least-squares (*SHELXL-97*) on F_o^2, both programs from G. Sheldrick, University of Göttingen, 1997.

Crystal data for **33**: [$C_{31}H_{33}N_7O_5$], from ethanol, M_r = 583.64, colourless plate, crystal size: 0.07×0.10×0.36 mm^3; a = 10.3510(2), b = 28.1832(5), c = 19.7683(3) Å, β = 93.773(1)°, U = 5754.4(2) Å^3, T = 100 K, monoclinic, space group $P2_1$/c (No. 14), Z = 8, ρ_{calcd} = 1.35 g cm^{-3}, F(000) = 2464, Nonius KappaCCD diffractometer, λ(Mo K$_\alpha$) = 0.71073 Å, μ = 0.094 mm^{-1}, 110005 measured and 21878 independent reflections (R_{int} = 0.077), 15145 with $I > 2\sigma(I)$, θ_{max} = 33.1°, T_{min} = 0.4333, T_{max} = 0.7464, Chebyshev type weights, 779 parameters, H atoms riding, R_1 = 0.0766 [$I > 2\sigma(I)$], wR_2 = 0.1851 (all data), $\Delta\rho_{max/min}$ = 0.898/-1.048 (0.95 Å from C47) eÅ^{-3}.

Crystal data for **38**: [$C_{29}H_{27}I_2N_7O_5$], from dichloromethane/diethylether, M_r = 807.38, yellow prism, crystal size: 0.13×0.13×0.26 mm^3; a = 10.1000(3), b = 10.2657(3), c = 16.5979(5) Å, α = 78.308(1), β = 80.254(1), γ = 65.085(1)°, U = 1521.55(8) Å^3, T = 100 K, triclinic, space group $P\bar{1}$ (No. 2), Z = 2, ρ_{calcd} = 1.76 g cm^{-3}, F(000) = 792, Bruker-AXS X8 Proteum diffractometer, λ(Cu K$_\alpha$) = 1.54178 Å, μ = 16.66 mm^{-1}, 31640 measured and 5202 independent reflections (R_{int} = 0.039), 4993 with $I > 2\sigma(I)$, θ_{max} = 67.9°, T_{min} = 0.460, T_{max} = 1.0, Chebyshev type weights, 388 parameters, H atoms riding, R_1 = 0.0250 [$I > 2\sigma(I)$], wR_2 = 0.0623 (all data), $\Delta\rho_{max/min}$ = 0.760/-0.732 eÅ^{-3}.

Crystal data for **40**: [$C_{29}H_{27}N_9O_9$]·[CH_2Cl_2], from dichloromethane, M_r = 730.52, colourless prism, crystal size: 0.08×0.19×0.29 mm^3; a = 8.2392(1), b = 11.4777(2), c = 17.9104(3) Å, α = 74.439(1), β = 86.064(1), γ = 87.025(1)°, U = 1626.81(4) Å^3, T = 100 K, triclinic, space group $P\bar{1}$ (No. 2), Z = 2, ρ_{calcd} = 1.49 g cm^{-3}, F(000) = 756, Nonius KappaCCD diffractometer, λ(Mo K$_\alpha$) = 0.71073 Å, μ = 0.269 mm^{-1}, 40896 measured and 10508 independent reflections (R_{int} = 0.038), 9317 with $I > 2\sigma(I)$, θ_{max} = 31.3°, T_{min} = 0.872, T_{max} = 1.0, Chebyshev type weights, 452 parameters, H atoms riding, R_1 = 0.0370 [$I > 2\sigma(I)$], wR_2 = 0.0949 (all data), $\Delta\rho_{max/min}$ = 0.435/-0.356 eÅ^{-3}.

Crystal data for **41**: [$C_{33}H_{39}N_9O_5$], from tetrahydrofuran, M_r = 641.73, yellow prism, crystal size: 0.04×0.12×0.13 mm^3; a = 9.9892(3), b = 11.4054(4), c = 16.2683(6) Å, α = 75.622(2), β = 84.255(2), γ = 77.826(2)°, U = 1752.8(1) Å^3, T = 100 K, triclinic, space group $P\bar{1}$ (No. 2), Z = 2, ρ_{calcd} = 1.22 g cm^{-3}, F(000) = 680, Bruker-AXS X8 Proteum diffractometer, λ(Cu K$_\alpha$) = 1.54178 Å, μ = 0.693 mm^{-1}, 36210 measured and 5976 independent reflections (R_{int} = 0.058),

4569 with $I > 2\sigma(I)$, θ_{max} = 67.9°, T_{min} = 0.7828, T_{max} = 1.0. The 3,6,9-trioxadeca-1-yloxycarbonyl side-chain is severly disordered. Disordered atoms were refined with isotropic displacement parameters and occupancies fixed to give the correct total molecular formula. It cannot be ruled out that part of the disordered chain is occupied by a tetrahydrofuran solute molecule since the crystals effloresce when removed from the mother liquor. Hydrogen atoms were calculated for carbon atoms with unambiguous locations. Chebyshev type weights, 463 parameters, H atoms riding, R_1 = 0.0872 [$I > 2\sigma(I)$], wR_2 = 0.2666 (all data), $\Delta\rho_{max/min}$ = 0.909/-0.814 eÅ^{-3}.

Crystal data for **46**: $[C_{28}H_{27}I_2N_7O_4]\cdot[C_2H_3N]$, from acetonitrile, M_r = 820.42, colourless prism, crystal size: 0.06×0.06×0.08 mm^3; a = 9.4669(2), b = 11.4080(3), c = 15.9200(5) Å, α = 83.838(1), β = 80.301(1), γ = 82.816(1)°, U = 1674.9(1) Å^3, T = 100 K, triclinic, space group $P\bar{1}$ (No. 2), Z = 2, ρ_{calcd} = 1.63 g cm^{-3}, F(000) = 808, Nonius KappaCCD diffractometer, λ(Mo K$_\alpha$) = 0.71073 Å, μ = 1.924 mm^{-1}, 46536 measured and 10238 independent reflections (R_{int} = 0.054), 8119 with $I > 2\sigma(I)$, θ_{max} = 31.6°, T_{min} = 0.8425, T_{max} = 1.0. Both the 3,6,9-trioxadeca-1-yloxy side-chain and the acetonitrile solute molecule are disordered (0.5:0.5). The disordered C and N atoms were refined with isotropic displacement parameters. The H atoms on the solute acetonitrile molecules could not be located. Otherwise H atoms were calculated and refined using a riding model. Chebyshev type weights, 412 parameters, R_1 = 0.0640 [$I > 2\sigma(I)$], wR_2 = 0.1322 (all data), $\Delta\rho_{max/min}$ = 2.351 (0.26 Å from I2) /-4.185 (0.79 Å from I2) eÅ^{-3}.

Crystal data for **48**: $[C_{32}H_{39}N_9O_4]$, from tetrahydrofuran, M_r = 613.72, colourless prism, crystal size: 0.02×0.04×0.07 mm^3; a = 11.2373(1), b = 20.8946(3), c = 13.2267(2) Å, β = 95.219(1)°, U = 3092.7(1) Å^3, T = 100 K, monoclinic, space group $P2_1$ (No. 4), Z = 4, ρ_{calcd} = 1.32 g cm^{-3}, F(000) = 1304, Nonius KappaCCD diffractometer, λ(Mo K$_\alpha$) = 0.71073 Å, μ = 0.090 mm^{-1}, 104070 measured and 7593 independent reflections (no significant anomalous signal so Friedel pairs merged, R_{int} = 0.106), 5585 with $I > 2\sigma(I)$, θ_{max} = 28.0°, T_{min} = 0.5883, T_{max} = 0.7454, Chebyshev type weights, 819 parameters, H atoms riding, R_1 = 0.0511 [$I > 2\sigma(I)$], wR_2 = 0.1040 (all data), $\Delta\rho_{max/min}$ = 0.247/-0.229 eÅ^{-3}.

Crystal data for **56**: $[C_{42}H_{55}N_7O_4]\cdot[C_2D_6OS]$, from dimethylsulfoxide-D$_6$, M_r = 806.09, colourless prism, crystal size: 0.02×0.04×0.06 mm^3; a = 8.3323(4), b = 10.6037(7), c = 26.829(2) Å, α = 93.652(2), β = 98.126(4), γ = 109.518(4)°, U = 2196.1(2) Å^3, T = 100 K, triclinic, space group $P\bar{1}$ (No. 2), Z = 2, ρ_{calcd} = 1.21 g cm^{-3}, F(000) = 860, Nonius KappaCCD

diffractometer, λ(Mo K_α) = 0.71073 Å, μ = 0.125 mm^{-1}, 29212 measured and 9635 independent reflections (R_{int} = 0.076), 5722 with $I > 2\sigma(I)$, θ_{max} = 27.1°, T_{min} = 0.317, T_{max} = 0.744. The isonicotinic acid carboxylic acid H atom was located in a difference Fourier synthesis and its position and isotropic atomic displacement parameter were refined (U_{Hiso} = 0.048(14) Å^2, O-H 0.81(4) Å). Otherwise H atoms were calculated and refined using a riding model. Chebyshev type weights, 518 parameters, R_1 = 0.0860 [$I > 2\sigma(I)$], wR_2 = 0.2165 (all data), $\Delta\rho_{max/min}$ = 0.905/-0.606 eÅ^{-3}.

Crystal data for **51**: [$C_{30}H_{33}N_9O_6$], from acetonitrile, M_r = 615.65, red prism, crystal size: 0.20×0.16×0.12 mm^3, a = 18.733(9), b = 9.845(2), c = 33.361(15) Å, α = 90, β = 92.64(5), γ = 90 °, U = 6146(4) Å^3, T = 546(2) K, monoclinic, space group I 2/a, Z = 8, ρ_{calcd} = 1.331 g cm^{-3}, F_{000} = 2592, μ = 0.096 mm^{-1}, Θ = 2.16-22.42°, reflections collected 14412, independent reflections 3898 [R_{int} = 0.0373], GoF = 0.898, R = 0.0355, wR_2 = 0.0781, largest diffraction peak and hole 0.117/-0.143 eÅ^{-3}. The data were collected on a STOE IPDS2T using Mo$K\alpha$ radiation, λ = 0.71073 Å, and the structures were solved with anisotropic atomic displacement parameters for all non-hydrogen atoms. All hydrogen atoms were added geometrically and refined by using a riding model.

Crystal data for **68**: [$C_{21}H_{13}N_7I_2$], from acetonitrile, M_r = 617.18, colourless prism, crystal size: 0.40×0.28×0.16 mm^3, a = 5.98500(10), b = 5.98500(10), c = 57.2392(18) Å, α = 90, β = 90, γ = 90 °, U = 2050.32(8) Å^3, T = 100(2) K, tetragonal, space group P 4_1 2_1 2, Z = 4, ρ_{calcd} = 1.999 g cm^{-3}, F_{000} = 1176, μ = 3.092 mm^{-1}, Θ = 3.42-24.61°, reflections collected 1710, independent reflections 1698 [R_{int} = 0.0177], GoF = 1.102, R = 0.0331, wR_2 = 0.0849, largest diffraction peak and hole 0.421/-0.635 eÅ^{-3}. The data were collected on a STOE IPDS2T using Mo$K\alpha$ radiation, λ = 0.71073 Å, and the structures were solved with anisotropic atomic displacement parameters for all non-hydrogen atoms. All hydrogen atoms were added geometrically and refined by using a riding model.

Crystal data for **69** (cocrystallized with acetonitrile): [$C_{23}H_{15}I_2N_7O_2$]·[C_3H_6O], from acetonitrile, M_r = 732.98, pink prism, crystal size: 0.40×0.36×0.32 mm^3, a = 10.6204(9), b = 10.9040(10), c = 12.4864(10) Å, α = 79,734(7) β = 82.366(7), γ = 72.717(7) °, U = 1353.7(2) Å^3, T = 150(2) K, triclinic, space group P -1, Z = 1, ρ_{calcd} = 1.804 g cm^{-3}, F_{000} = 708, μ = 2.371 mm^{-1}, Θ = 3.61-30.41°, reflections collected 13985, independent reflections 7364 [R_{int} = 0.0442], GoF = 1.188, R = 0.0415, wR_2 = 0.1023, largest diffraction peak and hole 1.059/-2.374 eÅ^{-3}. The data were collected on a STOE IPDS2T using Mo$K\alpha$ radiation, λ = 0.71073

Å, and the structures were solved with anisotropic atomic displacement parameters for all non-hydrogen atoms. All hydrogen atoms were added geometrically and refined by using a riding model.

Crystal data for **70** (cocrystallized with acetonitrile): $[C_{25}H_{20}I_2N_8]\cdot 3[C_3H_4]$, from acetonitrile, M_r = 806.48, salmon-coloured prism, crystal size: 0.36×0.24×0.08 mm^3, a = 8.7007(6), b = 13.9568(10), c = 14.3442(9) Å, α = 109,973(5) β = 98.911(5), γ = 96.855(5) °, U = 1589.26(2) Å^3, T = 150(2) K, triclinic, space group P-1, Z = 2, ρ_{calcd} = 1.692 g cm^{-3}, F_{000} = 796, μ = 2.020 mm^{-1}, Θ = 3.50-26.50°, reflections collected 14401, independent reflections 6448 [R_{int} = 0.0987], GoF = 1.129, R = 0.0659, wR_2 = 0.1135, largest diffraction peak and hole 1.438/-1.428 eÅ^{-3}. The data were collected on a STOE IPDS2T using Mo$K\alpha$ radiation, λ = 0.71073 Å, and the structures were solved with anisotropic atomic displacement parameters for all non-hydrogen atoms. All hydrogen atoms were added geometrically and refined by using a riding model.

Crystal data for $[Fe(\mathbf{47})_2](OTf)_2$ (cocrystallized with $Fe(OTf)_2(H_2O)(MeCN)_4$): $[C_{143.5}H_{140}F_{18}Fe_3N_{40}O_{51}S_6]$, from acetonitrile/toluene, M_r = 3942.87, red prism, crystal size: 0.50×0.40×0.15 mm^3, a = 25.7798(7), b = 29.8435(6), c = 26.7631(8) Å, α = 90, β = 118.492(2), γ = 90 °, U = 18096.6(8) Å^3, T = 116(2) K, monoclinic, space group P 2_1/n, Z = 4, ρ_{calcd} = 1.45 g cm^{-3}, F_{000} = 8100, μ = 0.415 mm^{-1}, Θ = 3.20-26.00°, reflections collected 139307, independent reflections 35500 [R_{int} = 0.1245], GoF = 0.963, R = 0.0995, wR_2 = 0.2130, largest diffraction peak and hole 1.613/-0.573 eÅ^{-3}. The data were collected on a STOE IPDS2T using Mo$K\alpha$ radiation, λ = 0.71073 Å, and the structures were solved with anisotropic atomic displacement parameters for all non-hydrogen atoms. All hydrogen atoms were added geometrically and refined by using a riding model.

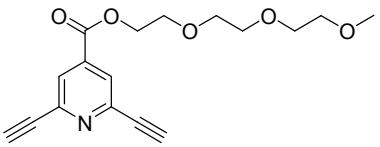
Crystal data for $[Eu(\mathbf{45})_3](OTf)_3$ (cocrystallized with MeCN): $[C_{188}H_{201}Eu_2F_{18}N_{43}O_{42}S_6]$, from acetonitrile/diethylether, M_r = 4573.20, colorless cubes, crystal size: 0.48×0.48×0.42 mm^3, a = 16.9855(6), b = 22.8044(11), c = 29.5181(12) Å, α = 104.320(4), β = 96.527(3), γ = 90.858(3) °, U = 10995.6(8) Å^3, T = 100(2) K, triclinic, space group $P\bar{1}$, Z = 2, ρ_{calcd} = 1.38 g cm^{-3}, F_{000} = 4700, μ = 0.717 mm^{-1}, Θ = 3.13-25.80°, reflections collected 78576, independent reflections 41557 [R_{int} = 0.1332], GoF = 1.033, R = 0.1150, wR_2 = 0.2804, largest diffraction peak and hole 3.229/-2.903 eÅ^{-3}. The data was collected on a STOE IPDS2T using Mo$K\alpha$ radiation, λ = 0.71073 Å, and the structures were solved with anisotropic temperature factors

for all non-hydrogen atoms. All hydrogen atoms were added geometrically and refined by using a riding model.

The crystallographic data (apart from structure factors) of 33 – 41, 46, 48, 56, [Fe(**47**)$_2$](OTf)$_2$, and [Eu(**45**)$_3$](OTf)$_3$ have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Centre as supplementary publication numbers CCDC 650303-650309, 650835, and 659662. Copies of the data (cif files) can be ordered free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

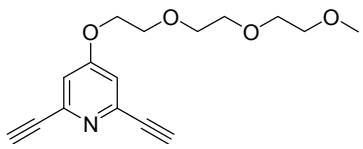
4.9.2 Synthesis

2,6-Di(ethynyl)-4-(3,6,9-trioxadec-1-yloxycarbonyl)pyridine **1.**



1.787 g of **7** (3.87 mmol, 1 equiv.) were dissolved in 500 mL of THF and the solution cooled to 0 °C. To the rapidly stirred reaction mixture was added a solution of TBAF (9.7 mL, 1 M solution in THF, 2.5 equiv.) using a syringe. The mixture immediately turned dark. The reaction was stirred 2 min at 0 °C and then filtered through a silica plug with THF. Removal of the solvent *in vacuo* gave a brown oil. Purification using column chromatography (CH_2Cl_2/acetone 9/1) gave 1.14 g (93%) of a yellow solid. R_f (CH_2Cl_2/acetone 8/2) = 0.6. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.96 (s, 2H, Ar*H*), 4.49 (m, 2H, OCH_2), 3.94 (m, 2H, OCH_2), 3.81 - 3.66 (m, 6H, OCH_2), 3.51 (m, 2H, OCH_2), 3.34 (s, 3H, OCH_3), 3.21 (s, 2H, C≡C*H*). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 163.83 (CO_2), 143.76 (CO_2C_{Ar}), 138.58 (C≡CC_{Ar}), 126.50 (HC_{Ar}), 81.68 (C≡*C*), 79.00 (C≡*C*), 72.07 (O*C*H$_2$), 70.83 (O*C*H$_2$), 70.76 (O*C*H$_2$), 68.04 (O*C*H$_2$), 65.4 (O*C*H$_2$), 59.22 (O*C*H$_3$). **MS (**ESI): *m/z* = 318 ([M] + H$^+$), 340 ([M] + Na$^+$). **HRMS (**ESI): *m/z* = 340.1151 (calcd 340.1155 for [M] + Na$^+$). **HPLC** (125 mm Nucleodur 100-5-C$_{18}$, 2.0 mm i.D., methanol/water 40/60, 0.2 mL/min, 9.0 MPa, 308 K, det. UV 254 nm, ret. time 21.81 min.): 97.6 area %.

2,6-Di(ethynyl)-4-(3,6,9-trioxadec-1-yloxy)pyridine **2.**

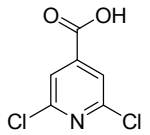


1) The reaction to afford **19** gave **2** as side product.

2) Using the reaction conditions to afford **19** but with 2.5 equiv. TBAF instead of 0.85 equiv. gave compound **2** in yields ranging from 80- 90%.

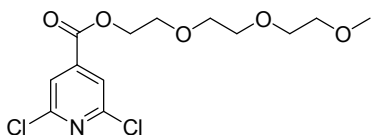
3) A one necked flask was charged with **18** (0.841 g, 1.94 mmol, 1 equiv.), 100 mL of a mixture of CH_2Cl_2/MeOH 9/1 and 0.839 mg of K_2CO_3 (6.07 mmol, 3.1 equiv.). The suspension was stirred for 10 h at rt and after consumption of starting material **18** indicated by TLC monitoring the mixture was filtered and transferred into a separation funnel. CH_2Cl_2 was added and the organic phase was washed with sat. NH_4Cl (3 x) and brine (1 x). After drying over $MgSO_4$ the solvent was evaporated to give a brown oil. Purification by column chromatography gave 0.54 g of a pale yellow oil (96%). R_f (Hex/EtOAc 4/6) = 0.3. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 6.96 (s, 2H, Ar*H*), 4.13 (t, ^{3}J = 4.5 Hz, 2H, OCH_2), 3.81 (t, ^{3}J = 4.5 Hz, 2H, OCH_2), 3.68-3.62 (m, 6H, OCH_2), 3.57-3.50 (m, 2H, OCH_2), 3.32 (s, 3H, OCH_3), 3.09 (s, 2H, C≡C*H*). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 165.06 (OC_{Ar}), 143.62 (CC_{Ar}), 114.13 (HC_{Ar}), 82.12 (C≡*C*), 77.31 (C≡*C*H), 71.86 (O*C*H$_2$), 70.89 (O*C*H$_2$), 70.59 (O*C*H$_2$), 70.54 (O*C*H$_2$), 69.13 (O*C*H$_2$), 67.84 (O*C*H$_2$), 58.97 (O*C*H$_3$). **MS** (ESI): *m/z*= 290 ([M] + H^+), 312 ([M] + Na^+), 328 ([M] + K^+). **HRMS** (ESI): *m/z*= 312.1210, (calcd 312.1206 for [M] + Na^+). **HPLC** (125 mm Nucleodur 100-5-C_{18}, 4.0 mm i.D., methanol/water 50/50, 0.8 mL/min, 11.5 MPa, 308 K, det. UV 220 nm, ret. time 5.23 min.): 100 area %.

2,6-Dichloro-isonicotinic acid **4**



was prepared as described by *Gu*.[12]

2,6-Dichloro-4-(3,6,9-trioxadec-1-yloxycarbonyl)pyridine **5.**



There are two possible procedures to obtain this compound. Procedure *2)* is the preferred one:

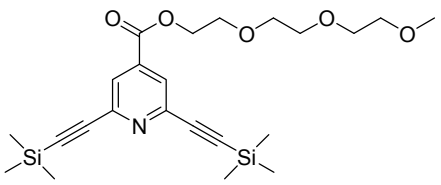
1) In a two necked flask equipped with a condenser 20.07 g of **4** (104.55 mmol, 1 equiv.) were suspended in 364 mL of thionyl chloride (ρ = 1.64 g/mL, 5018 mmol, 48 equiv.) and refluxed for 2 h. Excess thionyl chloride was removed in vacuum and the remaining residue was dried in vacuum over night (oil pump) to afford the crude acid chloride as a brown solid. After dissolving it in dry CH_2Cl_2 it was transferred to a stirring mixture of

3,6,9-trioxadecyl-1-ol **6** (36 mL, 230 mmol, ρ = 1.026 g/mL, 2.2 equiv.), triethylamine (65 mL, 460.02 mmol, ρ = 0.72 g/mL, 4.4 equiv.) and 4-dimethylaminopyridine (1.022 g, 8.36 mmol, 0.08 equiv.) in 100 mL of CH_2Cl_2 at 0°C. The mixture was then allowed to warm up to room temperature and stirred for 30 h. The CH_2Cl_2 phase was washed with sat NaHCO3 (3 x), with brine (1 x) and afterwards dried over $MgSO_4$. Purification by column chromatography (Hex/EtOAc 6/4) gave 12.13 g (34%) of a yellow oil that crystallizes in the fridge.

2) 10.08 g of **4** (52.5 mmol, 1 equiv.), 16.8 mL of 3,6,9-trioxadecyl-1-ol **6** (105.0 mmol, ρ = 1.026 g/mL, 2.0 equiv.) and 1.28 g of 4-dimethylaminopyridine (10.5 mmol, 0.2 equiv.) were dissolved in 50 mL of THF under heating. After cooling down to 0 °C *N,N'*-Diisopropylcarbodiimide (12.27 mL, 78.75 mmol, ρ = 0.81 g/mL, 1.5 equiv.) was dropped to the mixture. The reaction was stirred for 10 min at 0 °C and then allowed to warm up to rt and stirred over night. After consumption of all starting material indicated by TLC monitoring the solvent was removed *in vacuo* and the residue diluted with toluene and filtered. The filtrate was concentrated and filtered again and after removing the solvent purification by column chromatography (Hex/EtOAc 6/4) gave 16.05 g (90%) of a yellow oil that crystallizes in the fridge.

R_f (Hex/EtOAc 7/3) = 0.3. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.82 (s, 2H, Ar*H*), 4.53 (t, ^3J = 4.6 Hz, 2H, OCH_2), 3.83 (t, ^3J = 4.6 Hz, 2H, OCH_2), 3.72-3.64 (m, 6H, OCH_2), 3.54 (m, 2H, OCH_2), 3.37 (s, 3H, OCH_3). **^{13}C-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 162.92 (CO_2), 151.62 (ClC_{Ar}), 142.62 (CO_2C_{Ar}), 122.87 (HC_{Ar}), 72.07 (OCH$_2$), 70.84 (OCH$_2$), 70.78 (OCH$_2$), 70.6 (OCH$_2$), 68.89 (OCH$_2$), 65.65 (OCH$_2$), 59.21 (OCH$_3$). **MS** (EI, T = 65 °C): m/z = 337 ($[M]^+$), 302 ($[M]^+$ - Cl), 218 ($[M]^+$ - $C_5H_{10}O_3$), 192 ($C_8H_{16}O_5^+$), 174, 146 ($C_5H_2Cl_2N^+$), 89 ($C_4H_9O_2^+$), 59 ($C_3H_7O^+$, 100%), 45 ($C_2H_5O^+$). **HRMS (**ESI): *m/z* = 360.0373, (calcd 360.0375 for [M] + Na^+).

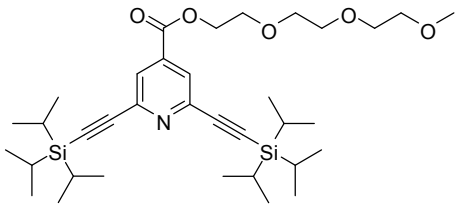
2,6-Bis([Trimethylsilyl]ethynyl)-4-(3,6,9-trioxadec-1-yloxycarbonyl)pyridine **7.**



Compound **5** (12.13 g, 35.86 mmol, 1 equiv.), CuI (137 mg, 0.717 mmol, 0.02 equiv.) and PPh_3 (0.941 g, 3.587 mmol, 0.1 equiv.) were suspended in 160 mL of a mixture of dry toluene/TEA (1/1), the solution was evacuated at rt and flushed with argon (4 cycles), freeze

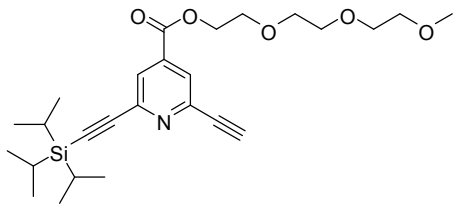
degassed (1 x) and $Pd(PPh_3)_4$ (83 mg, 0.717 mmol, 0.02 equiv.) added under argon. After freeze degassing (1 x) TMS-acetylene (25.53 mL, ρ = 0.69 g/mL, 179.33 mmol, 5 equiv.) was added via a syringe in the counterflow of argon. The reaction mixture was stirred at 70 °C for 2 d and after consumption of all starting material indicated by TLC monitoring (CH_2Cl_2/acetone 8/2) the mixture was cooled down to rt and the solvent was removed *in vacuo*. Purification using column chromatography (EtOAc/Hex 2/8) gave 8.45 g (72%) of a yellow oil. R_f (Hex/EtOAc 1/1) = 0.4. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.91 (s, 2H, Ar*H*), 4.5 (t, ^{3}J = 4.8 Hz, 2H, OCH_2), 3.83 (t, ^{3}J = 4.8 Hz, 2H, OCH_2), 3.85 - 3.63 (m, 6H, OCH_2), 3.54 (m, 2H, OCH_2), 3.53 (s, 3H, OCH_3), 0.25 (s, 18H, SiCH_3). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 164.07 (CO_2), 144.24 (C≡CC_{Ar}), 138.47 (CO_2C_{Ar}), 126.05 (HC_{Ar}), 102.85 (C≡*C*), 97.31 (C≡*C*), 77.62 (OCH_2), 72.33 (OCH_2), 71.04 (OCH_2), 69.29 (OCH_2), 65.46 (OCH_2), 59.45 (OCH_2), 53.82 (O-CH_3), 0.00 (SiCH_3). **MS (**ESI): *m/z* = 462 ([M] + H^+), 484 ([M] + Na^+). **HRMS (**ESI): *m/z* = 484.1942 (calcd 484.1946 for [M] + Na^+). **HPLC** (125 mm Nucleodur 100-5-C_{18}, 2.0 mm i.D., methanol/water 85/15, 0.2 mL/min, 8.2 MPa, 308 K, det. UV 285 nm, ret. time 6.13 min.): 96.1 area %.

4-[(3,6,9-trioxadecylcarboxy)] 2,6-bis[((triisopropylsilyl)ethynyl)]-pyridine **8.**



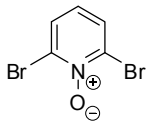
Following the reaction procedure to obtain **18** (stirring only over night at 70 °C) the title compound was isolated using column chromatography (PE/EtOAc 2/1) as yellow oil (99%). R_f (PE/EtOAc 2/1) = 0.7. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.87 (s, 2H, H_{Ar}), 4.53 - 4.50 (m, 2H, OCH_2), 3.86 - 3.82 (m, 2H, OCH_2), 3.72 - 3.60 (m, 6H, OCH_2), 3.53 - 3.49 (m, 2H, OCH_2), 3.35 (s, 3H, OCH_3), 1.16 - 1.11 (m, 42H, SiCHCH_3). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 164.21 (-CO_2-), 144.41 (-CO_2-C_{Ar}), 137.96 (C≡C-C_{Ar}), 126.34 (HC_{Ar}), 104.68 (*C*≡C-Si), 94.19 (C≡*C*-Si), 71.95 (OCH_2), 70.72 (OCH_2), 70.66 (OCH_2), 68.97 (OCH_2), 65.16 (OCH_2), 59.09 (OCH_3), 18.70 (SiCHCH_3), 11.28 (Si$CHCH_3$). **HRMS** (ESI): *m/z* = 630.4003, (calcd 630.4005 for [M] + H^+); 652.3824 (calcd 652.3824 for [M] + Na^+); 668.3562, (calcd 668.3563 for [M] + K^+).

4-[(3,6,9-trioxadecylcarboxy)] 2-ethynyl-6-((triisopropylsilyl)ethynyl)-pyridine **9.**



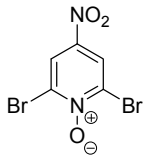
Following the reaction procedure to obtain **19** the title compound was isolated using column chromatography (PE/EtOAc 1/1 → 1/2) as yellow in yields ranging from 30 – 35%. R_f (PE/EtOAc 2/1) = 0.44. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.93 – 7.91 (m, 2H, H_{Ar}), 4.52 - 4.49 (m, 2H, OCH_2), 3.84 - 3.81 (m, 2H, OCH_2), 3.72 - 3.60 (m, 6H, OCH_2), 3.54 - 3.48 (m, 2H, OCH_2), 3.34 (s, 3H, OCH_3), 3.22 (s, 1H, C≡C-*H*), 1.12 (s, 21H, SiC*H*CH_3). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 163.98 (-CO_2-), 144.69 (C_{Ar}), 143.44 (C_{Ar}), 138.18 (C_{Ar}), 126.80 (HC_{Ar}), 125.80 (HC_{Ar}), 104.51 (*C*≡C-Si), 94.19 (C≡*C*-Si), 81.84 (*C*≡C-H), 78.75 (C≡*C*-H), 71.95 (O*C*H$_2$), 70.72 (O*C*H$_2$), 70.68 (O*C*H$_2$), 70.66 (O*C*H$_2$), 68.91 (O*C*H$_2$), 65.20 (O*C*H$_2$), 59.08 (O*C*H$_3$), 18.67 (SiCH*C*H$_3$), 11.24 (Si*C*HCH$_3$). **HRMS** (ESI): *m/z* = 474.2673, (calcd 474.2670 for [M] + H^+); 496.2493 (calcd 496.2490 for [M] + Na^+); 947.5256, (calcd 947.5268 for 2[M] + H^+). **UPLC** (S_2 column; 35 °C; 0.6 mL/min., CH_3CN/H_2O grad 4/6 → 95/5, ret. time 8.6 min): 99.9 area %.

2,6-Dibromo-pyridine-1-oxide **11**



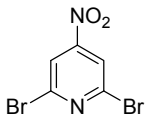
was prepared as described by *Jenny*.[15]

2,6-Dibromo-4-nitropyridine-1-oxide **12**



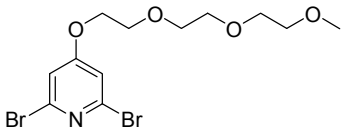
was prepared as described by *Jenny*.[15]

2,6-Dibromo-4-nitropyridine **13**



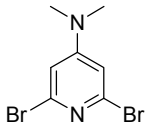
2,6-Dibromo-4-nitropyridine-1-oxide **12** was reduced to **13** by treatment with PBr_3 in dry acetonitrile as described by *Vögtle*.[16]

2,6-Dibromo-4-(3,6,9-trioxadec-1-yloxy)pyridine **14.**



In a dry two necked flask NaH (0.953 g, 39.7 mmol, 1.07 equiv.) was suspended in 400 mL of dry THF. After cooling the mixture down to 0 °C dry triethylenglycol mono methyl ether **6** (5.82 mL, ρ = 1.026 g/mL, 36.36 mmol, 0.98 equiv.) was added slowly using a syringe and the reaction mixture was allowed to warm up to rt. The solution was stirred for 1.5 h and then **13** (10.46 g, 37.1 mmol, 1 equiv.) was added under stirring in one portion at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm up to rt and stirred for 3 h. After consumption of all starting material indicated by TLC monitoring (Hex/EtOAc 6/4) the reaction mixture was poured onto ice water and the product extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined CH_2Cl_2 phases were washed with brine and dried over $MgSO_4$. After removal of the solvent *in vacuo* purification by column chromatography (Hex/EtOAc 6/4) gave 13.0 g of a colorless oil (89%). R_f (EtOAc) = 0.46. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 6.97 (s, 2H, Ar*H*), 4.13 (t, ^3J = 5.9 Hz, 2H, OCH_2), 3.80 (m, 2H, OCH_2), 3.65-3.53 (m, 6H, OCH_2), 3.48 (m, 2H, OCH_2), 3.33 (s, 3H, CH_3). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 165.95 (OC_{Ar}), 140.02 (BrC_{Ar}), 112.97 (HC_{Ar}), 70.91 (OCH$_2$), 69.97 (OCH$_2$), 69.64 (OCH$_2$), 69.61 (OCH$_2$), 68.09 (OCH$_2$), 67.52 (OCH$_2$), 58.06 (OCH$_3$). **MS (**EI, T = 90 °C): m/z = 352 ($[M]^+$ - $C_2H_5O^+$), 318 ($[M]^+$ - Br), 280, 254, 200, 156, 89 ($C_4H_9O_2^+$), 76 ($C_3H_8O_2^+$), 59 ($C_3H_7O^+$, 100%), 45 ($C_2H_5O^+$). **HRMS (**ESI): m/z = 419.9414, (calcd 419.9416 for [M] + Na^+). **HPLC** (125 mm Nucleodur 100-5-C_{18}, 4.0 mm i.D., methanol/water 50/50, 0.8 mL/min, 9.4 MPa, 308 K, det. UV 220 nm, ret. time 11.9 min.): 99.8 area %.

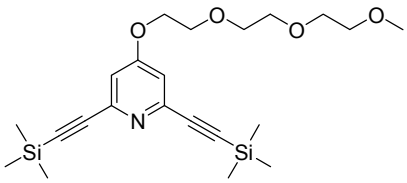
2,6-dibromo-N,N-dimethylpyridin-4-amine **15**



The title compound was obtained as byproduct during the synthesis of **14** (3 mg).

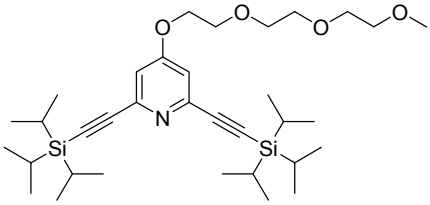
TLC (hexane/ethyl acetate 6/4) R_f = 0.44. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 6.61 (s, 2H, Ar*H*), 2.99 (s, 2H, C*H*$_3$). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 156.89 (N-C_{Ar}), 140.98 (Br-C_{Ar}), 109.2 (H-C_{Ar}), 39.7 (CH_3). **MS** (High-resolution ESI-MS): *m/z* = 277.9054, (calcd 277.9053 for M^+).

2,6-Bis[(trimethylsilyl)ethynyl]-4-(3,6,9-trioxadec-1-yloxy)pyridine **17.**



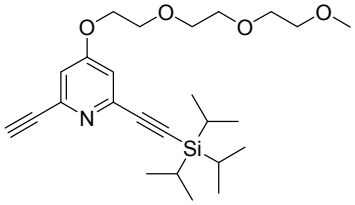
In a dry three necked flask equipped with a condenser 8.982 g of **14** (22.50 mmol, 1 equiv.), copper iodide (86 mg, 0.45 mmol, 0.02 equiv.) and triphenylphosphine (0.295 g, 1.12 mmol, 0.05 equiv.) were suspended in 80 mL of a mixture of dry toluene/TEA (8/2). The solution was degassed at rt by evacuating and flushing with argon (4 cycles), freeze degassed (1 x) and tetrakistriphenylphosphine palladium (520 mg, 0.45 mmol, 0.02 equiv.) added under argon. After freeze degassing (1 x) TMS-acetylene (16.02 mL, ρ = 0.69 g/mL, 112.54 mmol, 5 equiv.) was added in the counterflow of argon using a syringe. The reaction mixture was stirred at 65 °C for 3 d. After consumption of starting material **14** indicated by TLC monitoring (Hex/EtOAc 1/1) the solvent was removed *in vacuo*. Purification by column chromatography (Hex/EtOAc 6/4) gave 9.51 g of a yellow oil (70%). R_f (Hex/EtOAc 6/4) = 0.4. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 6.90 (s, 2H, Ar*H*), 4.12 (t, ^{3}J = 4.8 Hz, 2H, OC*H*$_2$), 3.80 (t, ^{3}J = 4.8 Hz, 2H, OC*H*$_2$), 3.68- 3.58 (m, 6H, OC*H*$_2$), 3.51-3.48 (m, 2H, OC*H*$_2$), 3.33 (s, 3H, OC*H*$_3$), 0.19 (s, 18H, C*H*$_3$). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 164.94 (OC_{Ar}), 144.37 (C≡CC_{Ar}), 113.72 (HC_{Ar}), 103.22 (C≡*C*), 94.80 (C≡*C*), 71.95 (O*C*H$_2$), 71.0 (O*C*H$_2$), 70.68 (O*C*H$_2$), 70.63 (O*C*H$_2$), 69.21 (O*C*H$_2$), 67.78 (O*C*H$_2$), 59.05 (O*C*H$_3$), -0.30 (Si*C*H$_3$). **MS** (EI, T = 130 °C): *m/z* = 433 ([M]$^+$), 403, 360, 345, 330, 287 (100%), 272, 259, 97, 83, 73, 59 ($C_3H_7O^+$), 45 ($C_2H_5O^+$). **HRMS** (ESI): *m/z*= 434.2178, (calcd 434.2177 for [M] + H^+). **HPLC** (125 mm Nucleodur 100-5-C_{18}, 4.0 mm i.D., methanol/water 75/25, 0.8 mL/min, 9.9 MPa, 308 K, det. UV 220 nm, ret. time 13.83 min.): 98.4 area %.

2,6-Bis-[(triisopropylsilanyl)-ethynyl]-4-(3,6,9-trioxadec-1-yloxy)pyridine **18.**



In a dry three necked flask equipped with a condenser 1.14 g of **14** (2.856 mmol, 1 equiv.), copper iodide (11 mg, 0.057 mmol, 0.02 equiv.) and triphenylphosphine (37 mg, 0.14 mmol, 0.05 equiv.) were suspended in 80 mL of a mixture of dry toluene/TEA (3/1). The solution was evacuated at rt and flushed with argon (4 cycles), freeze degassed (1 x) and tetrakistriphenylphosphine palladium (66 mg, 0.057 mmol, 0.02 equiv.) was added under argon. After freeze degassing (1 x) TIPS-acetylene (1.92 mL, ρ = 0.813 g/mL, 8.56 mmol, 3 equiv.) was added in the counterflow of argon using a syringe. The reaction mixture was stirred at 70 °C for 28 h. After consumption of starting material **14** indicated by TLC monitoring (Hex/EtOAc 8/2) the solvent was removed *in vacuo*. Purification by column chromatography (Hex/EtOAc 8/2) gave 1.71 g of a yellow oil (quant. yield). R_f (Hex/EtOAc 8/2) = 0.56. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 6.94 (s, 2H, Ar*H*), 4.18 (t, ^3J = 4.5 Hz, 2H, OCH_2), 3.84 (t, ^3J = 4.5 Hz, 2H, OCH_2), 3.70-3.62 (m, 6H, OCH_2), 3.51 (m, 2H, OCH_2), 3.36 (s, 3H, OCH_3). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 164.79 (OC_{Ar}), 144.74 (C≡CC_{Ar}), 114.34 (HC_{Ar}), 105.53, (*C*≡C), 92.00 (*C*≡C), 72.04 (O*C*H_2), 71.05 (O*C*H_2), 70.78 (O*C*H_2), 70.73 (O*C*H_2), 69.33 (O*C*H_2), 67.71 (O*C*H_2), 59.16 (O*C*H_3), 18.77 (SiCH*C*H_3), 11.37 (Si*C*H). **MS (**EI, T = 155 °C): *m/z*= 601 ($[M]^+$), 558 ($[M]^+$ - C_3H_7, 100%), 516, 444, 412, 145, 115, 59 ($C_3H_7O^+$). **HRMS (**ESI): *m/z*= 624.3871, (calcd 624.3874 for [M] + Na^+). **HPLC** (125 mm Nucleodur 100-5-C_{18}, 4.0 mm i.D., methanol/water 9/1, 0.8 mL/min, 5.5 MPa, 308 K, det. UV 220 nm, ret. time 31.5 min.): 99.5 area %.

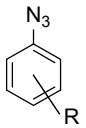
6-Ethynyl-2-[(triisopropylsilanyl)ethynyl]-4-(3,6,9-trioxadec-1-yloxy)pyridine **19.**



1.339 g of **18** (2.24 mmol, 1 equiv.) were dissolved in 500 mL of THF, 0.1 mL of acetic acid (1.89 mmol, 0.85 equiv.) were added and the mixture was cooled down to 0 °C. To the rapidly stirred reaction mixture was added a solution of TBAF (1.89 mL, 1 M solution in THF,

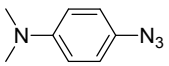
0.85 equiv.) via a syringe dropwise and while stirring for 10 min the mixture was allowed to reach rt. The mixture was filtered through a short silica plug and the solvent was removed *in vacuo.* Purification by column chromatography gave 0.338 mg of colorless oil (34%). Starting material **18** could be recovered and **2** isolated. R_f (Hex/EtOAc 1/1) = 0.3. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 6.95 (dd, ^3J = 2.5 Hz, 2H, Ar*H*), 4.14 (t, ^3J = 4.5 Hz, 2H, OCH_2), 3.82 (t, ^3J = 4.5 Hz, 2H, OCH_2), 3.70-3.59 (m, 6H, OCH_2), 3.51-3.48 (m, 2H, OCH_2), 3.33 (s, 3H, OCH_3), 3.08 (s, 1H, C≡C*H*), 1.09 (d, ^3J = 2.2 Hz, 21H, SiCHCH_3, SiC*H*). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 164.89 (OC_{Ar}), 144.74 (C≡CC_{Ar}), 143.53 (C≡CC_{Ar}), 114.63 (HC_{Ar}), 113.61 (HC_{Ar}), 105.21 (C≡*C*), 91.9 (C≡*C*), 82.39 (C≡*C*), 77.2 (C≡*C*), 71.91 (O*C*H_2), 70.93 (O*C*H_2), 70.63 (O*C*H_2), 70.59 (O*C*H_2), 69.18 (O*C*H_2), 67.74 (O*C*H_2), 69.18 (O*C*H_3), 18.63 (SiCH*C*H_3), 11.22 (SiC*H*). **MS (**EI, T = 130 °C): *m/z* = 445($[M]^+$), 558 ($[M]^+$ - C_3H_7, 100%), 288 ($[M]^+$ - $C_9H_{21}Si$), 145, 117, 89 ($[C_4H_9O_2]^+$), 75 ($[C_3H_7O_2]^+$), 59 ($[C_3H_7O]^+$), 45 ($[C_2H_5O]^+$). **HRMS (**ESI): *m/z* = 446.2723, (calcd 446.2721 [M] + H^+). **HPLC** (125 mm Nucleodur 100-5-C_{18}, 4.0 mm i.D., methanol/water 8/2, 0.8 mL/min, 9.1 MPa, 308 K, det. UV 220 nm, ret. time 11.67 min.): 100 area %.

Synthesis of aryl azides



Aryl azides depicted in Table 1 were prepared by the diazotation reaction of the corresponding aniline derivative as described for the preparation of 4-azido-benzoic acid ethyl ester **24**.

(4-Azido-phenyl)-dimethyl-amine **26**



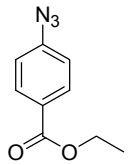
(4-Azido-phenyl)-dimethyl-amine **26** was prepared using the cross coupling reactions conditions with CuI described by *Liang*.[27]

CAUTION: As organic azides are potentially explosive, all aryl azides have been stored in the freezer in the dark!

Table 1. Yield, color, and aggregation state of the used aromatic azides. [a] Synthesis proceeded as described by Liang.[27] [b] Characterization see literature.[75] [c] Characterization see literature.[76] [d] Characterization see experimental part.

compound	R^1	Yield [%]	color /aggregate state
21	Me [b]	37	Brown oil
22	I [b]	96	Yellow solid
23	NO_2 [b]	98	Orange solid
26	NMe_2 [a, b]	99	Yellow solid
24	CO_2Et [d]	Quantitative	Yellow oil
25	OMe [c]	88	Red-brown oil

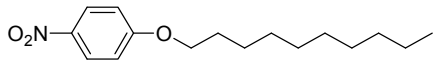
4-Azido-benzoic acid ethyl ester **24**



4.29 g (26.0 mmol, 1 equiv.) of 4-amino-benzoic acid ethyl ester were suspended in 170 mL of 17% HCl at rt and under gentle warming ethanol was added until a clear solution was obtained. The mixture was cooled to 0°C, $NaNO_2$ (2.87 g, 41.6 mmol, 1.6 equiv.) added in small portions (Attention! release of toxic gas!) and the reaction mixture was stirred for 15 min at 0°C. Then NaN_3 (2.7 g, 41.6 mmol, 1.6 equiv.) was added in small portions and the mixture stirred for 20 min at 0°C. The solution was transferred into a separation funnel, water added and the aqueous phase was extracted with 150 mL of diethyl ether (4 x). The combined organic phases were washed with sat. aqueous $NaHCO_3$ solution (3 x) and brine. After drying over $MgSO_4$ and filtration removal of the solvent gave 4.95 g of a yellow solid (quant. yield). **TLC** (Hex/EtOAc 8/2) $R_f = 0.7$. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.05 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2H, Ar*H*), 7.08 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2H, Ar*H*), 4.38 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$), 1.39 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 165.96 ($CO_2CH_2CH_3$), 144.75 (N_3C_{Ar}), 131.5 (HC_{Ar}), 127.19 ($C_{Ar}CO_2CH_2CH_3$), 118.92 (HC_{Ar}), 61.19 ($CO_2CH_2CH_3$), 14.47 ($CO_2CH_2CH_3$). **MS** (EI, T = 10 °C): m/z = 191 ($[M]^+$), 163 ($[M]^+$ - N_2, 100%), 146 ($[M]^+$ - C_2H_4O), 135 ($[M]^+$ - N_2 - C_2H_4), 117, 107, 90 ($C_6H_4N^+$), 79, 63, 39, 29 ($C_2H_5^+$). **MS** (High-resolution EI-MS, T = 10 °C): *m/z* = 191.0696, (calcd 191.0694 for

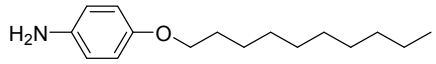
$[M]^+$). **GC** (achiral, device: split injector 220 °C, FID, gas carrier: 0.8 bar H_2, column: 30 m DB-1, start-T: 80°C, up to 350 °C with 8 °C per minute): 98.5 area %.

1-Decyloxy-4-nitro-benzene **30**



In a two necked flask equipped with a condenser 1.11 g (8 mmol, 1 equiv.) of 4-nitrophenol **29** were dissolved in 50 mL of acetonitrile, 1.93 g of 1-iododecane (7.2 mmol, 0.9 equiv.), 0.1 g of 18-crown-6 (0.4 mmol, 0.05 equiv.) and 2.21 g of (16 mmol, 2 equiv.) K_2CO_3 were added and the mixture was degassed at rt by evacuating under stirring and flushing with argon (4 cycles). The suspension was stirred at 50 °C over night and after consumption of 4-nitrophenol indicated by TLC monitoring the yellow solution was transferred into a separation funnel and diluted with ethyl acetate. The organic phase was washed with sat. aq. $NaHCO_3$ solution (3 x), water (3 x) and brine. After drying over $MgSO_4$ and filtration the solvent was removed *in vacuo*. Purification by column chromatography (Hex → Hex/EtOAc 1/1) gave 0.753 g of a yellow solid (37%). R_f (Hex/EtOAc 8/2) = 0.7. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.13 (d, ^{3}J = 9.3 Hz, 2H, Ar*H*), 6.88 (d, ^{3}J = 9.3 Hz, 2H, Ar*H*), 3.99 (t, ^{3}J = 6.5 Hz, 2H, OCH_2), 1.78 (tt, ^{3}J = 6.6 Hz, ^{3}J = 6.5 Hz, 2H, OCH_2CH_2), 1.43-1.36 (m, 2H, CH_2), 1.21 (m, 12H, CH_2), 0.83 (t, ^{3}J = 6.7 Hz, 3H, CH_3). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 164.34 (OC_{Ar}), 141.37 (NO_2-C_{Ar}), 125.95 (HC_{Ar}), 114.46 (HC_{Ar}), 68.98 (OCH_2), 31.96 (CH_2), 29.60 (CH_2), 29.38 (CH_2), 29.04 (CH_2), 25.98 (CH_2), 22.74 (CH_2), 14.17 (CH_3). **MS** (EI, T = 75 °C): m/z = 279 ($[M]^+$), 140 ($[C_{10}H_{20}]^+$), 123, 111, 97, 85 ($[C_6H_{13}]^+$), 71 ($[C_5H_{11}]^+$), 57 $[C_4H_9]^+$), 43 ($[C_3H_7]^+$, 100%). **HRMS** (ESI): *m/z*= 302.1728, (calcd 302.1726 for [M] + Na^+).

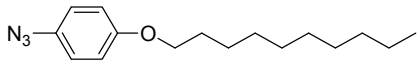
4-Decyloxyaniline **31**



In a one necked flask 0.754 mg of **30** (2.7 mmol, 1 equiv.) were dissolved in 50 mL of ethyl acetate, 75 mg of Pd on charcoal (10% wt) were added, the stirred mixture was degassed at rt *in vacuo* and flushed with H_2 (3 cycles). After stirring for 24 h at rt in H_2 atmosphere (ca. 2 bar) the mixture was filtered through a celite pad and the solvent removed *in vacuo*. Purification by column chromatography (Hex/EtOAc 8/2) gave 0.67 g of a red solid (quant. yield). R_f (Hex/EtOAc 8/2) = 0.2. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 6.76 (d, ^{3}J = 8.8 Hz, 2H, Ar*H*), 6.65 (d, ^{3}J = 8.9 Hz, 2H, Ar*H*), 3.88 (t, ^{3}J = 6.7 Hz, 2H, OCH_2), 3.29 (br s, 2H, NH_2), 1.74 (tt, ^{3}J = 6.6 Hz,^{3}J = 6.8 Hz, 2H, OCH_2CH_2), 1.44 (tt, ^{3}J = 7.0 Hz, ^{3}J = 6.7 Hz, 2H,

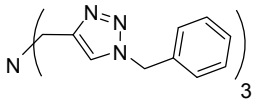
OCH_2CH_2 CH_2), 1.32-1.28 (m, 12H, CH_2), 0.89 (t, ^3J = 6.7 Hz, 3H, CH_3). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 152.45 (OC_{Ar}), 139.80 (NC_{Ar}), 116.52 (HC_{Ar}), 115.74 (HC_{Ar}), 68.79 (OCH_2), 31.97 (CH_2), 29.67 (CH_2), 29.64 (CH_2), 29.51 (CH_2), 29.40 (CH_2), 26.14 (CH_2), 22.75 (CH_2), 14.18 (CH_3). **MS** (EI, T = 75 °C): m/z = 249 ($[M]^+$), 109 ($[C_6H_7NO]^+$, 100%), 92 ($[C_6H_6N]^+$), 80, 55, 41, 29 ($[C_2H_5]^+$).

1-Azido-4-decyloxy-benzene **28**



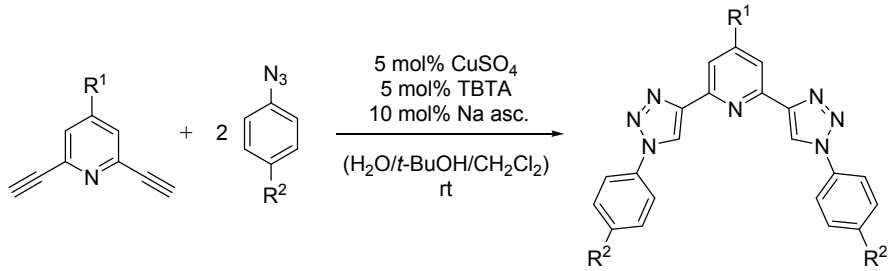
671 mg of **31** (2.69 mmol, 1 equiv.) were dissolved in 40 mL of 17% HCl under help of addition of EtOH and gentle warming. The mixture was cooled down to 0 °C, $NaNO_2$ (0.353 g, 5.11 mmol, 1.9 equiv.) was added in small portions (ATTENTION: Release of toxic gas!). After the mixture was stirred for 15 min at 0 °C 50 mg of NaN_3 (5.38 mmol, 2 equiv.) were added in small portions and the stirring was continued for 15 min at 0 °C. The solution was transferred into a separation funnel, water was added and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (4 x). The combined organic phases were washed with sat. aqueous $NaHCO_3$ solution (3 x) and brine. After drying over $MgSO_4$ and filtration, removal of the solvent gave 596 mg of a yellow oil (80%). R_f (Hex/EtOAc 8/2) = 0.4. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 6.92 (dd, ^3J = 2.9 Hz, ^3J = 2.1 Hz, 4H, Ar*H*), 3.94 (t, ^3J = 6.6 Hz, 2H, OCH_2), 1.80 (tt, ^3J = 6.6 Hz, ^3J = 7.0 Hz, 2H, OCH_2CH_2), 1.44 (tt, ^3J = 7.0 Hz, ^3J = 8.1 Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_2$), 1.38-1.27 (m, 12H, CH_2), 0.88 (t, ^3J = 7.8 Hz, 3H, CH_3). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 156.61 (OC_{Ar}), 132.09 (N_3C_{Ar}), 119.87 (HC_{Ar}), 115.68 (HC_{Ar}), 68.33 (OCH_2), 31.96 (CH_2), 29.64 (CH_2), 29.61 (CH_2), 29.45 (CH_2), 29.38 (CH_2), 29.30, 26.07 (CH_2), 22.72 (CH_2), 14.09 (CH_3). **MS** (EI, T = 75 °C): m/z = 275 ($[M]^+$), 247 ($[M]^+$ - N_2), 107 ($[C_6H_4NOH]^+$, 100%), 99 ($[C_7H_{15}]^+$), 90 ($[C_6H_4N]^+$), 85 ($[C_6H_{13}]^+$), 71 ($[C_5H_{11}]^+$), 57 ($[C_4H_9]^+$]), 43 ($[C_3H_7]^+$]). **HRMS** (EI): *m/z*= 275.1998, (calcd 275.1997 for $[M]^+$).

Tris[(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl] amine (TBTA) **34**



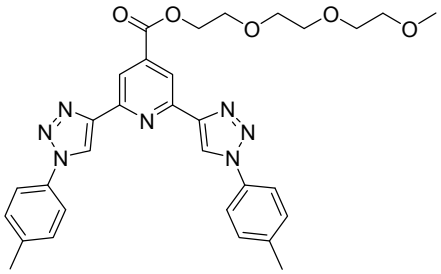
TBTA was prepared as described by *Chan* et al.[9]

Table 2. Synthesis of 2,6-bis(1,2,3-triazol-4-yl)pyridines. [a] Isolated yield. [b] Tg = -$(CH_2CH_2O)_3CH_3$. [c] Due to the low boiling point of the aryl azide **25** thoroughly degassing procedure wasn't performed and therefore the double amount of Na ascorbate was used as reducing agent. [d] Due to the degassing procedure and the low boiling point of the aryl azide an increased amount of azide was used. [e] Reaction sequence: cycloaddition with (4-Azido-phenyl)-dimethyl-amine **26**, cleavage of the TIPS protecting group and cycloaddition with 1-Azido-4-nitro-benzene **23** with an overall yield of 98%. Both cycloaddition reactions have been run with 1.3 equiv. aryl azide and 0.1 equiv. Na ascorbate.



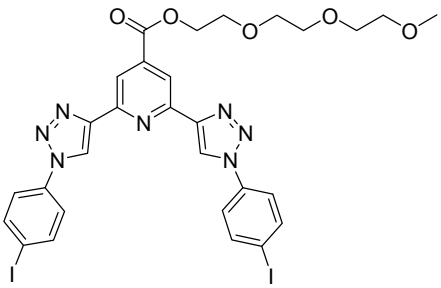
Compound	R^1	R^2	Yield [%][a]	Equiv. Na asc	Equiv. azide
33	CO_2Tg[b]	CH_3	quant.	0.2[c]	2.3[d]
38	CO_2 Tg	I	98	0.1	2.0
40	CO_2 Tg	NO_2	95	0.1	2.0
41	CO_2 Tg	$N(CH_3)_2$	95	0.1	2.0
42	CO_2 Tg	CO_2Et	quant.	0.1	2.0
43	CO_2 Tg	OCH_3	88	0.2[c]	3.0
44	CO_2 Tg	O-$n(CH_2)_9CH_3$	96	0.1	2.2
45	O Tg[b]	CH_3	quant.	0.2[c]	2.5
46	O Tg	I	85	0.1	2.1
47	O Tg	NO_2	86	0.1	2.3
48	O Tg	$N(CH_3)_2$	94	0.1	2.1
51	OTg	$N(CH_3)_2/NO_2$[e]	98 (overall)	0.1 (each)	1.3 (each)

2,6-Bis[1-(4-methylphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-4-(3,6,9-trioxadec-1-yloxycarbonyl)pyridine **33.**



R_f (CH_2Cl_2/acetone 9/1) = 0.32. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.47 (s, 2H, Ar*H*), 8.45 (s, 2H, Ar*H*), 7.54 (d, ^{3}J = 8.2 Hz, 4H, Ar*H*), 7.16 (d, ^{3}J = 8.1 Hz, 4H, Ar*H*), 4.42 (t, ^{3}J = 4.7 Hz, 2H, OCH_2), 3.77 (t, ^{3}J = 3.8 Hz, 2H, OCH_2), 3.71-3.69 (m, 4H, OCH_2), 3.67 (m, 2H, OCH_2), 3.46 (m, 2H, OCH_2), 3.25 (s, 3H, OCH_3), 2.28 (s, 6H, CH_3). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 164.52 (CO$_2$), 150.55 (C_{Ar}), 147.77 (C_{Ar}), 138.93 (C_{Ar}), 138.81 (C_{Ar}), 134.24 (C_{Ar}), 130.02 (HC_{Ar}), 120.21 (C_{Ar}), 119.91 (HC_{Ar}), 118.42 (C_{Ar}), 71.14 (OCH$_2$), 70.55 (OCH$_2$), 70.44 (OCH$_2$), 70.41 (OCH$_2$), 68.69 (OCH$_2$), 64.74 (OCH$_2$), 58.79 (OCH$_3$), 20.91 (CH$_3$). **HRMS (**ESI): *m/z* = 584.2612, (calcd 584.2615 for [M] + H$^+$). **HPLC** (125 mm Nucleodur 100-5-C_{18}, 4.0 mm i.D., methanol/water 8/2, 0.8 mL/min, 7.1 MPa, 308 K, det. UV 240 nm, ret. time 15.78 min.): 99.9 area %.

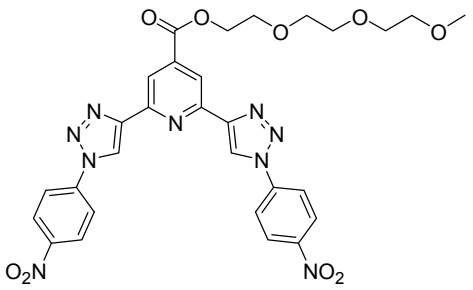
2,6-Bis[1-(4-iodophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-4-(3,6,9-trioxadec-1-yloxycarbonyl)pyridine **38.**



R_f (CH_2Cl_2/acetone 9/1) = 0.46. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.72 (s, 2H, triazol*H*), 8.66 (s, 2H, Ar*H*), 7.94 (d, ^{3}J = 8.7 Hz, 4H, Ar*H*), 7.65 (d, ^{3}J = 8.7 Hz, 4H, Ar*H*), 4.58 (t, ^{3}J = 4.8 Hz, 2H, OCH_2), 3.90 (t, ^{3}J = 4.8 Hz, 2H, OCH_2), 3.71-3.65 (m, 4H, OCH_2), 3.60 (m, 2H, OCH_2), 3.49 (m, 2H, OCH_2), 3.30 (s, 3H, OCH_3). **^{13}C-NMR** (100 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 165.15 (CO$_2$), 151.27 (C_{Ar}), 148.81 (C_{Ar}), 140.17 (C_{Ar}), 139.40 (HC_{Ar}), 137.06 (C_{Ar}), 122.39 (C_{Ar}), 120.76 ($C_{triazol}$), 119.19 (HC_{Ar}), 94.14 (C_{Ar}), 72.29 (OCH$_2$), 71.14 (OCH$_2$), 70.90 (OCH$_2$), 70.86 (OCH$_2$), 69.26 (OCH$_2$), 65.53 (OCH$_2$), 58.96 (OCH$_3$). **HRMS (**ESI): *m/z* = 808.0231, (calcd 808.0235 for [M] + H$^+$). **HPLC** (125 mm Nucleodur 100-5-

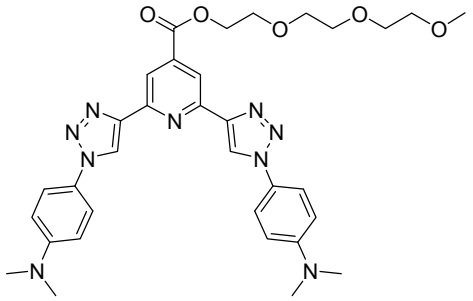
C_{18}, 2.0 mm i.D., methanol/water 85/15, 0.2 mL/min, 5.8 MPa, 308 K, det. UV 254 nm, ret. time 7.71 min.): 98.9 area %.

2,6-Bis[1-(4-nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-4-(3,6,9-trioxadec-1-yloxycarbonyl)pyridine **40.**



R_f (CH_2Cl_2/acetone 9/1) = 0.32. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.8 (s, 2H, Ar*H*), 8.75 (s, 2H, Ar*H*), 8.49 (d, ^{3}J = 8.9 Hz, 4H, Ar*H*), 8.12 (d, ^{3}J = 9.0 Hz, 4H, Ar*H*), 4.6 (t, ^{3}J = 4.9 Hz, 2H, OCH_2), 3.91 (m, 2H, OCH_2), 3.75-3.65 (m, 6H, OCH_2), 3.55 (m, 2H, OCH_2), 3.35 (s, 3H, OCH_3). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$ + CD_3OD): δ (ppm) = 164.61 (CO_2-), 150.2 (C_{Ar}), 148.50 (C_{Ar}), 147.32 (C_{Ar}), 140.91 (C_{Ar}), 139.71 (C_{Ar}), 125.53 (C_{Ar}), 121.17 (C_{Ar}), 120.48 (C_{Ar}), 119.27 (C_{Ar}), 71.71 (OCH_2), 70.52 (OCH_2), 70.43 (OCH_2), 70.34 (OCH_2), 68.79 (OCH_2), 65.08 (OCH_2), 58.73 (OCH_3). **MS** (ESI): *m/z*= 646 ([M] + H^+), 668 ([M] + Na^+). **HRMS (**ESI): *m/z* = 668.1825, (calcd 668.1823 for [M] + Na^+). **HPLC** (125 mm Nucleodur 100-5-C_{18}, 4.0 mm i.D., methanol/water 75/25, 0.8 mL/min, 7.2 MPa, 308 K, det. UV 254 nm, ret. time 8.74 min.): 97.6 area %.

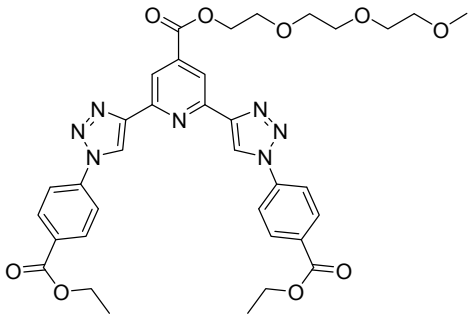
2,6-Bis[1-(4-{ethoxycarbonyl}phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-4-(3,6,9-trioxadec-1-yloxycarbonyl)pyridine **41**.



R_f (CH_2Cl_2/acetone 85/15) = 0.34. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.68 (s, 2H, Ar*H*), 8.52 (s, 2H, Ar*H*), 7.64 (d, ^{3}J = 9.1 Hz, 4H, Ar*H*), 6.79 (d, ^{3}J = 9.6 Hz, 4H, Ar*H*), 4.57 (t, ^{3}J = 4.9 Hz, 2H, OCH_2), 3.89 (t, ^{3}J = 4.4 Hz, 2H, OCH_2), 3.73-3.66 (m, 6H, OCH_2), 3.56 (m, 2H, OCH_2), 3.35 (s, 3H, OCH_3), 3.02 (s, 12H, NCH_3). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 164.13 (CO_2-), 150.25 (C_{Ar}), 149.78 (C_{Ar}), 146.97 (C_{Ar}), 138.47 (C_{Ar}), 125.64 (C_{Ar}), 121.0

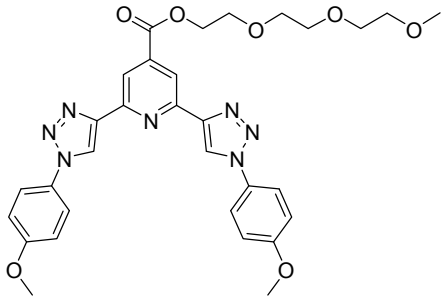
(HC_{Ar}), 119.57 (HC_{Ar}), 117.85 (HC_{Ar}), 111.37 (HC_{Ar}), 71.04 (OCH$_2$), 69.89 (OCH$_2$), 69.76 (OCH$_2$), 69.73 (OCH$_2$), 68.06 (OCH$_2$), 64.06 (OCH$_2$), 58.13 (OCH$_3$), 39.56 (NCH$_3$). **MS (**EI, T = 310 °C): *m/z* = 641 ([M]$^+$), 613 ([M]$^+$-N$_2$), 585 ([M]$^+$ - 2 N$_2$), 570 ([M]$^+$ - 2 N$_2$ - CH$_3$, 100%), 478 ([M]$^+$ -C$_7$H$_{15}$O$_4$), 424, 395, 209, 159, 119 ([C$_5$H$_{11}$O$_3$]$^+$), 59 ([C$_3$H$_7$O]$^+$). **HRMS (**ESI): *m/z* = 642.3143, (calcd 642.3146 for [M] + H$^+$). **HPLC** (125 mm Nucleodur 100-5-C$_{18}$, 4.0 mm i.D., methanol/water 75/25, 0.8 mL/min, 4.2 MPa, 308 K, det. UV 220 nm, ret. time 17.19 min.): 92 area %.

2,6-Bis[1-(4-{ethoxycarbonyl}phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-4-(3,6,9-trioxadec-1-yloxycarbonyl)pyridine **42**.



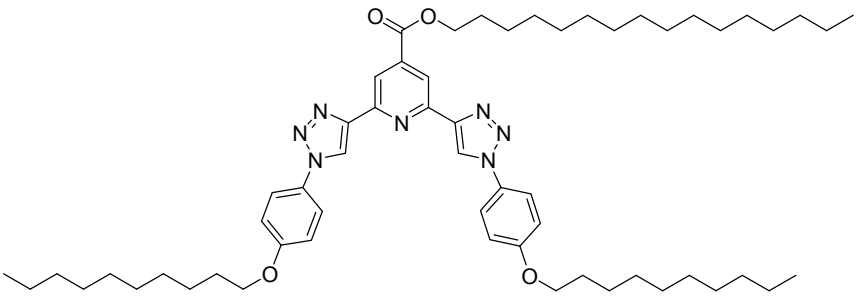
R$_f$ (CH$_2$Cl$_2$/acetone 95/5) = 0.3. **^{1}H-NMR** (400 MHz, CDCl$_3$): δ (ppm) = 8.72 (s, 2H, Ar*H*), 8.66 (s, 2H, Ar*H*), 8.23 (d, ^{3}J = 8.7 Hz, 4H, Ar*H*), 7.94 (d, ^{3}J = 8.7 Hz, 4H, Ar*H*), 4.54 (t, ^{3}J = 4.8 Hz, 2H, OC*H*$_2$), 4.43 (q, ^{3}J = 7.1 Hz, 4H, C*H*$_2$CH$_3$), 3.88 (t, ^{3}J = 4.8 Hz, 2H, OCH$_2$), 3.75 - 3.65 (m, 6H, OCH$_2$), 3.54 (m, 2H, OCH$_2$), 3.33 (s, 3H, OCH$_3$), 1.43 (t, ^{3}J = 7.1 Hz, 6H, CH$_2$*C*H$_3$). **^{13}C-NMR** (100 MHz, CDCl$_3$): δ (ppm) = 165.39 (*C*O$_2$-), 164.69 (*C*O$_2$-), 150.6 (*C*$_{Ar}$), 148.49 (*C*$_{Ar}$), 139.83 (*C*$_{Ar}$), 139.67 (*C*$_{Ar}$), 131.4 (*C*$_{Ar}$), 130.91 (*C*$_{Ar}$), 120.41 (*C*$_{Ar}$), 119.93 (*C*$_{Ar}$), 119.36 (*C*$_{Ar}$), 71.98 (OCH$_2$), 70.80 (OCH$_2$), 70.70 (OCH$_2$), 70.66 (OCH$_2$), 68.97 (OCH$_2$), 65.12 (OCH$_2$), 61.57 (OCH$_2$), 59.04 (OCH$_3$), 14.38 (CH$_2$C*H*$_3$). **MS (**ESI): *m/z* = 722 (M + Na$^+$), 738 (M + K$^+$). **HRMS (**ESI): *m/z* = 722.2550 (calcd 722.2545 for [M] + Na$^+$). **HPLC** (125 mm Nucleodur 100-5-C$_{18}$, 4.0 mm i.D., methanol/water 8/2, 0.8 mL/min, 7.1 MPa, 308 K, det. UV 240 nm, ret. time 11.2 min.): 98.9 area %.

2,6-Bis[1-(4-{methoxy}phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-4-(3,6,9-trioxadec-1-yloxycarbonyl)pyridine **43.**



R_f (CH_2Cl_2/acetone 9/1) = 0.16. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.62 (s, 2H, Ar*H*), 8.53 (s, 2H, Ar*H*), 7.69 (d, ^{3}J = 8.9 Hz, 4H, Ar*H*), 7.00 (d, ^{3}J = 8.9 Hz, 4H, Ar*H*), 4.55 (t, ^{3}J = 4.9 Hz, 2H, OCH_2), 3.86 (m, 2H, OCH_2), 3.84 (s, 6H, ArOCH_3), 3.71 - 3.61 (m, 6H, OCH_2), 3.54 (m, 2H, OCH_2), 3.33 (s, 3H, OCH_3). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 164.97 (CO_2-), 160.11 (C_{Ar}), 151.0 (C_{Ar}), 148.13 (C_{Ar}), 139.57 (C_{Ar}), 130.4 (C_{Ar}), 122.24.00 (HC_{Ar}), 120.78 (HC_{Ar}), 119.01 (HC_{Ar}), 114.93 (HC_{Ar}), 72.03 (OCH$_2$), 70.87 (OCH$_2$), 70.75 (OCH$_2$), 70.72 (OCH$_2$), 69.04 (OCH$_2$), 65.10 (OCH$_2$), 59.12 (OCH_3), 55.77 (OCH_3). **MS** (EI, T = 290 °C): m/z = 615 ($[M]^+$), 587 ($[M]^+$ - N_2), 559 ($[M]^+$ - $2N_2$), 398, 369 (100%), 354, 196, 149, 59 ($C_3H_7O^+$). **HRMS (**ESI): *m/z* = 616.2509, (calcd 616.2514 for [M] + H^+). **HPLC** (125 mm Nucleodur 100-5-C_{18}, 4.0 mm i.D., methanol/water 75/25, 0.8 mL/min, 4.2 MPa, 308 K, det. UV 220 nm, ret. time 9.0 min.): 98.2 area %.

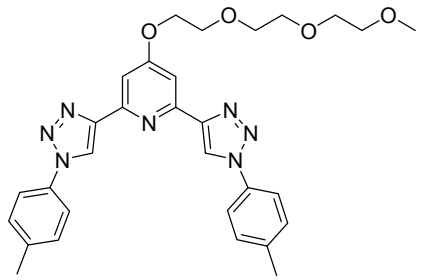
2,6-Bis[1-(4-{decyloxy}phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-4-(3,6,9-trioxadec-1-yloxycarbonyl)pyridine **44.**



R_f (CH_2Cl_2/acetone 9/1) = 0.4. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.50 (s, 2H, Ar*H*), 8.47 (s, 2H, Ar*H*), 7.61 (d, ^{3}J = 8.6 Hz, 4H, Ar*H*), 6.91 (d, ^{3}J = 8.8 Hz, 4H, Ar*H*), 4.46 (t, ^{3}J = 4.4 Hz, 2H, OCH_2CH$_2$O), 3.92 (t, ^{3}J = 6.5 Hz, 4H, OCH_2CH$_2$CH$_2$), 3.81 (t, ^{3}J = 4.6 Hz, 2H, OCH_2), 3.69-3.59 (m, 6H, OCH_2), 3.49-3.47 (m, 2H, OCH_2), 3.28 (s, 3H, OCH_3), 1.77 (tt, ^{3}J = 6.6 Hz, ^{3}J = 7.0 Hz, 4H, OCH$_2$CH_2 CH$_2$), 1.41-1.22 (m, 28H, CH$_2$CH_2), 0.85 (t, ^{3}J = 6.9 Hz, 6H, CH$_2$CH_3). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 164.61 (CO_2-), 159.40 (C_{Ar}), 150.72

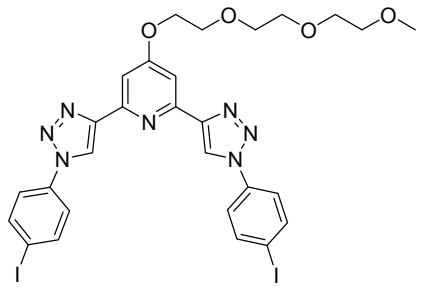
(C_{Ar}), 147.85 (C_{Ar}), 139.09 (C_{Ar}), 129.90 (C_{Ar}), 121.76 (HC_{Ar}), 120.44 (C_{Ar}), 118.51 (C_{Ar}), 115.12 (HC_{Ar}), 71.82 (OCH$_2$CH$_2$CH$_2$), 70.64 (OCH$_2$), 70.52 (OCH$_2$), 70.48 (OCH$_2$), 68.78 (OCH$_2$), 68.35 (OCH$_2$), 64.80 (OCH$_2$), 58.84 (OCH$_3$), 31.81 (CH$_2$), 29.48 (CH$_2$), 29.32 (CH$_2$), 29.24 (CH$_2$), 29.09 (CH$_2$), 25.92 (CH$_2$), 22.59 (CH$_2$), 14.03 (CH$_3$). **MS** (ESI): m/z = 868 ([M] + H$^+$), 890 ([M] + Na$^+$). **HRMS** (ESI): *m/z*= 890.5149, (calcd 890.5150 for [M] + Na$^+$). **HPLC** (125 mm Nucleodur 100-5-C$_{18}$, 4.6 mm i.D., methanol/water 95/5, 0.8 mL/min, 5.6 MPa, 308 K, det. DAD 220 nm, ret. time 15.3 min.): 95.2 area %.

2,6-Bis[1-(4-methylphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-4-(3,6,9-trioxadec-1-yloxy)pyridine **45.**



R$_f$ (CH$_2$Cl$_2$/acetone 9/1) = 0.4. **^{1}H-NMR** (400 MHz, CDCl$_3$): δ (ppm) = 8.62 (s, 2H, triazole*H*), 7.70 (s, 2H, Ar*H*), 7.59 (d, ^{3}J = 7.7 Hz, 4H, Ar*H*), 7.24 (d, ^{3}J = 8.0 Hz, 4H, Ar*H*), 4.32 (t, ^{3}J = 4.6 Hz, 2H, OC*H*$_2$), 3.91 (t, ^{3}J = 4.6 Hz, 2H, OC*H*$_2$), 3.76-3.63 (m, 6H, OC*H*$_2$), 3.54-3.52 (m, 2H, OC*H*$_2$), 3.34 (s, 3H, OC*H*$_3$), 2.38 (s, 6H, C*H*$_3$). **^{13}C-NMR** (100 MHz, CDCl$_3$): δ (ppm) = 166.47 (OC_{Ar}), 151.34 (C_{Ar}), 148.52 (C_{Ar}), 138.88 (C_{Ar}), 134.57 (C_{Ar}), 130.19 (C_{Ar}), 120.25 (C_{Ar}), 120.14 (C_{Ar}), 106.11 (C_{Ar}), 71.90 (OCH$_2$), 70.95 (OCH$_2$), 70.63 (OCH$_2$), 70.56 (OCH$_2$), 69.29 (OCH$_2$), 67.88 (OCH$_2$), 58.98 (OCH$_3$), 21.04 (CH$_3$). **MS** (ESI): *m/z*= 556 ([M] + H$^+$), 578 ([M] + Na$^+$), 694 ([M] + K$^+$). **HRMS** (ESI): *m/z*= 556.2670, (calcd 556.2666 for [M] + H$^+$). **HPLC** (125 mm Nucleodur 100-5-C$_{18}$, 4.0 mm i.D., methanol/0.1% TFA 75/25, 0.8 mL/min, 10.7 MPa, 308 K, det. UV 220 nm, ret. time 10.8 min.): 98.5 area %.

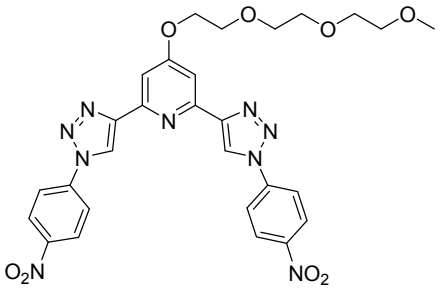
2,6-Bis[1-(4-iodophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-4-(3,6,9-trioxadec-1-yloxy)pyridine **46.**



R$_f$ (CH$_2$Cl$_2$/acetone 1/1) = 0.3. **^{1}H-NMR** (400 MHz, CDCl$_3$): δ (ppm) = 8.65 (s, 2H, triazole*H*), 7.85 (d, ^{3}J = 8.8 Hz, 4H, Ar*H*), 7.71 (s, 2H, Ar*H*), 7.56 (d, ^{3}J = 8.8 Hz, 4H, Ar*H*),

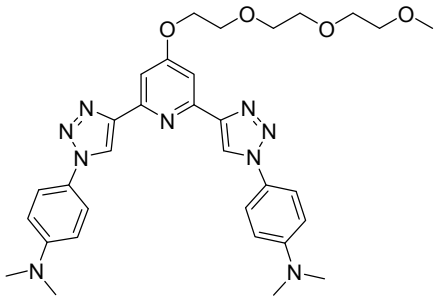
4.36 (t, ^{3}J = 4.6 Hz, 2H, OC*H*$_2$), 3.94 (t, ^{3}J = 4.6 Hz, 2H, OC*H*$_2$), 3.78-3.65 (m, 6H, OC*H*$_2$), 3.56-3.54 (m, 2H, OC*H*$_2$), 3.36 (s, 3H, OC*H*$_3$). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 166.71 (O*C*$_{Ar}$), 150.97 (*C*$_{Ar}$), 148.72 (*C*$_{Ar}$), 138.95 (*C*$_{Ar}$), 136.56 (*C*$_{Ar}$), 121.91 (*C*$_{Ar}$), 120.14 (*C*$_{Ar}$), 106.59 (*C*$_{Ar}$), 93.88 (*C*$_{Ar}$), 72.01 (O*C*H$_2$), 71.06 (O*C*H$_2$), 70.74 (O*C*H$_2$), 70.67 (O*C*H$_2$), 69.37 (O*C*H$_2$), 68.10 (O*C*H$_2$), 59.11 (O*C*H$_3$). **MS** (ESI): *m/z*= 780 ([M] + H$^+$), 802 ([M] + Na$^+$). **HRMS** (ESI): *m/z*= 780.0279, (calcd 780.0286 for [M] + H$^+$). **HPLC** (125 mm Nucleodur 100-5-C$_{18}$, 4.0 mm i.D., methanol/water 80/20, 0.8 mL/min, 10.1 MPa, 308 K, det. UV 220 nm, ret. time 11.0 min.): 99.9 area %.

2,6-Bis[1-(4-nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-4-(3,6,9-trioxadec-1-yloxy)pyridine **47.**



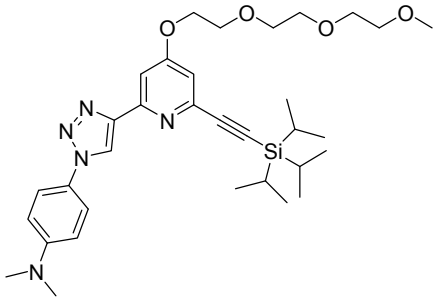
R_f (CH_2Cl_2/acetone 9/1) = 0.3. **^{1}H-NMR** (400 MHz, DMSO-D$_6$): δ (ppm) = 9.50 (s, 2H, triazole*H*), 8.52 (d, ^{3}J = 9.1 Hz, 4H, Ar*H*), 8.34 (d, ^{3}J = 9.2 Hz, 4H, Ar*H*), 7.63 (s, 2H, Ar*H*), 4.43 (t, ^{3}J = 4.1 Hz, 2H, OC*H*$_2$), 3.87 (t, ^{3}J = 4.3 Hz, 2H, OC*H*$_2$), 3.66-3.52 (m, 6H, OC*H*$_2$), 3.44 (m, 2H, OC*H*$_2$), 3.38 (s, 3H, OC*H*$_3$). **^{13}C-NMR** (75 MHz, DMSO-D$_6$, T = 373 K): δ (ppm) = 169.75 (O*C*$_{Ar}$), 154.23 (*C*$_{Ar}$), 151.77 (*C*$_{Ar}$), 150.57 (*C*$_{Ar}$), 144.15 (*C*$_{Ar}$), 128.63 (*C*$_{Ar}$), 125.49 (*C*$_{Ar}$), 124.39 (*C*$_{Ar}$), 109.49 (*C*$_{Ar}$), 74.64 (O*C*H$_2$), 73.46 (O*C*H$_2$), 73.18 (O*C*H$_2$), 72.98 (O*C*H$_2$), 72.05 (O*C*H$_2$), 71.37 (O*C*H$_2$), 61.22 (O*C*H$_3$). **MS** (ESI): *m/z*= 618 ([M] + H$^+$), 640 ([M] + Na$^+$). **HRMS** (ESI): *m/z*= 618.2050, (calcd 618.2055 for [M] + H$^+$). **HPLC** (125 mm Nucleodur 100-5-C$_{18}$, 4.0 mm i.D., methanol/water 70/30, 0.8 mL/min, 12.1 MPa, 308 K, det. UV 220 nm, ret. time 11.80 min.): 97.5 area %.

2,6-Bis[1-(4-{dimethylamino}phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-4-(3,6,9-trioxadec-1-yloxy)pyridine **48.**



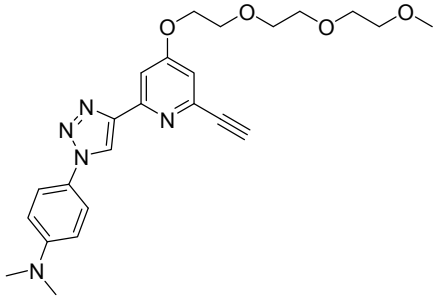
R_f (CH_2Cl_2/acetone 85/15) = 0.2. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.56 (s, 2H, triazole*H*), 7.68 (s, 2H, Ar*H*), 7.49 (d, ^{3}J = 9.1 Hz, 4H, Ar*H*), 6.63 (d, ^{3}J = 9.1 Hz, 4H, Ar*H*), 4.30 (t, ^{3}J = 4.3 Hz, 2H, OCH_2), 3.88 (t, ^{3}J = 4.5 Hz, 2H, OCH_2), 3.74-3.61 (m, 6H, OCH_2), 3.52-3.50 (m, 2H, OCH_2), 3.33 (s, 3H, OCH_3), 2.90 (s, 12H, NCH_3). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 166.32 (OC_{Ar}), 151.51 (C_{Ar}), 150.36 (C_{Ar}), 148.12 (C_{Ar}), 126.39 (C_{Ar}), 121.41 (HC_{Ar}), 120.17 (C_{Ar}), 112.06 (HC_{Ar}), 105.73 (C_{Ar}), 71.81 (OCH$_2$), 70.85 (OCH$_2$), 70.53 (OCH$_2$), 70.47 (OCH$_2$), 69.22 (OCH$_2$), 67.75 (OCH$_2$), 58.90 (OCH$_3$), 40.23 (NCH$_3$). **HRMS** (ESI): *m/z*= 614.3192, (calcd 614.3197 for [M] + H^+). **HPLC** (125 mm Nucleodur 100-5-C_{18}, 4.0 mm i.D., methanol/10 mmol triethylammonium acetate pH 7 75/25, 0.8 mL/min, 11.3 MPa, 308 K, det. UV 220 nm, ret. time 13.10 min.): 99.2 area %.

2-[1-(4-{dimethylamino}phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-6-[(triisopropylsilanyl)-ethynyl]-4-(3,6,9-trioxadec-1-yloxy)pyridine **49.**



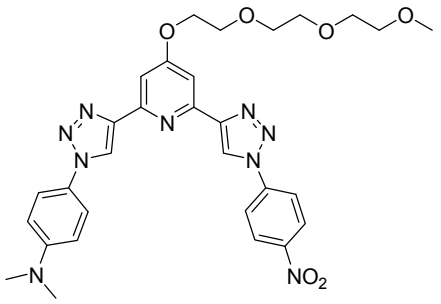
R_f (ethyl acetate/Hex 6/4) = 0.2. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.51 (s, 1H, triazole*H*), 7.73 (d, ^{3}J = 2.4 Hz, 1H, Ar*H*), 7.59 (d, ^{3}J = 9.1 Hz, 2H, Ar*H*), 6.97 (d, ^{3}J = 2.4 Hz, 1H, Ar*H*), 6.74 (d, ^{3}J = 9.1 Hz, 2H, Ar*H*), 4.26 (t, ^{3}J = 4.5 Hz, 2H, OCH_2), 3.87 (t, ^{3}J = 4.5 Hz, 2H, OCH_2), 3.72-3.61 (m, 6H, OCH_2), 3.52-3.50 (m, 2H, OCH_2), 3.33 (s, 3H, OCH_3), 2.96 (s, 6H, NCH_3), 1.12 (d, ^{3}J = 2.8 Hz, 21H, C*H*, CH_3). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 165.46 (OC_{Ar}), 152.15 (C_{Ar}), 150.53 (C_{Ar}), 147.86 (C_{Ar}), 143.98 (C_{Ar}), 126.56 (C_{Ar}), 121.70 (C_{Ar}), 120.72 (C_{Ar}), 114.83 (C_{Ar}), 112.23 (C_{Ar}), 105.99 (C≡*C*), 105.33 (C_{Ar}), 91.08 (C≡*C*), 71.88 (OCH$_2$), 70.89 (OCH$_2$), 70.61 (OCH$_2$), 70.55 (OCH$_2$), 69.23 (OCH$_2$), 67.70 (OCH$_2$), 58.97 (OCH$_3$), 40.37 (NCH$_3$), 18.65 (SiCHCH$_3$), 11.25 (SiCH). **MS** (ESI): *m/z*= 608 ([M] + H^+), 630 ([M] + Na^+), 646 ([M] + K^+). **HRMS** (ESI): *m/z*= 630.3447, (calcd 630.3445 for [M] + Na^+). **HPLC** (125 mm Nucleodur 100-5-C_{18}, 4.0 mm i.D., methanol/water 85/15, 0.8 mL/min, 8.8 MPa, 308 K, det. UV 220 nm, ret. time 18.65 min.): 100 area %.

2-[1-(4-{dimethylamino}phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-6-(ethynyl)-4-(3,6,9-trioxadec-1-yloxy)pyridine **50.**



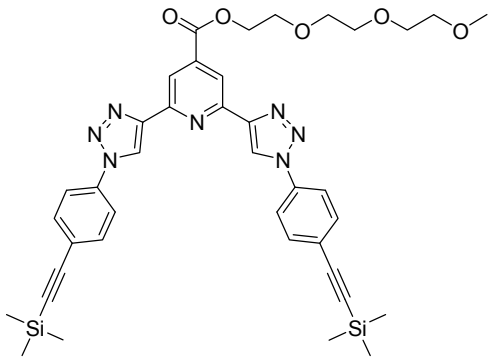
Compound **49** (161 mg, 0.265 mmol, 1 equiv.) was dissolved in 50 mL of THF and the mixture was cooled down to 0 °C. To the rapidly stirred reaction mixture was added a solution of TBAF (0.53 mL, 1 M solution in THF, 2 equiv.) via a syringe and while stirring for 10 min the mixture was allowed to reach rt. The mixture was filtered through a short silica plug and the solvent was removed *in vacuo.* Purification by column chromatography (ethyl acetate/Hex 7/3) gave 0.118 mg of colorless oil (quant. yield). R_f (ethyl acetate/Hex 7/3) = 0.2. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.41 (s, 1H, triazole*H*), 7.65 (d, ^{3}J = 2.4 Hz, 1H, Ar*H*), 7.47 (d, ^{3}J = 9.1 Hz, 2H, Ar*H*), 6.87 (d, ^{3}J = 2.4 Hz, 1H, Ar*H*), 6.61 (d, ^{3}J = 9.1 Hz, 2H, Ar*H*), 4.16 (t, ^{3}J = 4.4 Hz, 2H, OCH_2), 3.77 (t, ^{3}J = 4.5 Hz, 2H, OCH_2), 3.62-3.51 (m, 6H, OCH_2), 3.42 -3.40 (m, 2H, OCH_2), 3.23 (s, 3H, OCH_3), 3.15 (s, 1H, C≡C*H*), 2.83 (s, 6H, NCH_3). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 165.31 (OC_{Ar}), 151.96 (C_{Ar}), 150.18 (C_{Ar}), 147.35 (C_{Ar}), 142.64 (C_{Ar}), 126.10 (C_{Ar}), 121.17 (C_{Ar}), 120.17 (C_{Ar}), 113.89 (C_{Ar}), 111.91 (C_{Ar}), 105.65 (C_{Ar}), 82.58 (C≡*C*), 76.81 (C≡*C*), 71.57 (OCH_2), 70.57 (OCH_2), 70.28 (OCH_2), 70.22 (OCH_2), 68.90 (OCH_2), 67.53 (OCH_2), 58.64 (OCH_3), 40.00 (NCH_3). **MS** (ESI): *m/z*= 452 ([M] + H^+), 474 ([M] + Na^+), 690 ([M] + K^+). **HRMS** (ESI): *m/z*= 452.2293, (calcd 452.2292 for [M] + H^+). **HPLC** (125 mm Nucleodur 100-5-C_{18}, 4.0 mm i.D., methanol/water 65/35, 0.8 mL/min, 12.7 MPa, 308 K, det. UV 220 nm, ret. time 10.56 min.): 97.4 area %.

6-[1-(4-{dimethylamino}phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-2-[1-(4-Nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-4-(3,6,9-trioxadec-1-yloxy)pyridine **51.**



R_f (CH_2Cl_2/acetone 8/2) = 0.5. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.73 (s, 1H, triazole*H*), 8.45 (s, 1H, triazole*H*), 8.30 (d, ^{3}J= 9.0 Hz, 2H, Ar*H*), 7.96 (d, ^{3}J= 9.0 Hz, 2H, Ar*H*), 7.61 (d, ^{3}J= 2.3 Hz, 2H, pyridine*H*), 7.50 (d, ^{3}J= 9.0 Hz, 2H, Ar*H*), 6.65 (d, ^{3}J= 9.1 Hz, 2H, Ar*H*), 4.26 (t, ^{3}J = 4.1 Hz, 2H, OCH_2), 3.88 (t, ^{3}J = 4.3 Hz, 2H, OCH_2), 3.75-3.62 (m, 6H, OCH_2), 3.54-3.51 (m, 2H, OCH_2), 3.33 (s, 3H, OCH_3), 2.94 (s, 6H, NCH_3). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 166.38 (OC_{Ar}), 151.72 (C_{Ar}), 150.49 (C_{Ar}), 150.37 (C_{Ar}), 149.43 (C_{Ar}), 148.03 (C_{Ar}), 147.04 (C_{Ar}), 140.94 (C_{Ar}), 126.30 (C_{Ar}), 125.38 (C_{Ar}), 121.47 (C_{Ar}), 120.22 (C_{Ar}), 120.16 (C_{Ar}), 120.10 (C_{Ar}), 112.09 (C_{Ar}), 106.34 (C_{Ar}), 106.02 (C_{Ar}), 71.88 (OCH$_2$), 70.91 (OCH$_2$), 70.61 (OCH$_2$), 70.54 (OCH$_2$), 69.24 (OCH$_2$), 67.88 (OCH$_2$), 58.96 (OCH$_3$), 40.30 (NCH$_3$). **MS** (ESI): m/z = 616.3 ([M] + H^+), 638.4 ([M] + Na^+), 654.3 ([M] + K^+). **HRMS** (ESI): *m/z*= 638.2452, (calcd 638.2446 for [M] + Na^+). **HPLC** (125 mm Nucleodur 100-5-C_{18}, 2.0 mm i.D., methanol/10 mmol TEAA pH = 7, 8/2, 0.2 mL/min, 8.1 MPa, 308 K, det. DAD 220 nm, ret. time 6 min.): 98.4 area %.

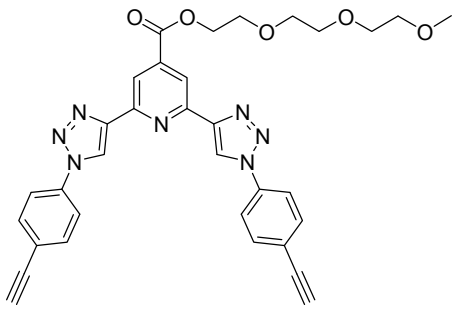
2,6-Bis[1-(4-{(trimethylsilyl)ethynyl}phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-4-(3,6,9-trioxadec-1-yloxycarbonyl)pyridine **52.**



A flame dried three necked flask equipped with a reflux condenser was charged with 41 mg of **38** (0.051 mmol, 1 equiv.), CuI (1 mg, 0.001 mmol, 0.02 equiv.) and PPh_3 (0.001 g, 0.005 mmol, 0.1 equiv.) and the mixture was suspended in 5 mL of dry TEA, the solution freeze degassed (2 x) and $Pd(PPh_3)_4$ (1 mg, 0.001 mmol, 0.02 equiv.) was added in the counterflow of argon. After the suspension was freeze degassed again (1 x) TMS-acetylene was added to the mixture using a syringe in the counterflow of argon. The reaction mixture was stirred at 70 °C for 3 d and after consumption of all starting material indicated by TLC monitoring (CH_2Cl_2/acetone 8/2) the solvent was removed. Purification by column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 95/5 → 9/1) gave 34 mg (89%) of a yellow solid. R_f (CH_2Cl_2/acetone 8/2) = 0.6. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.69 (s, 4H, Ar*H*), 7.82 (d, ^{3}J = 7.9 Hz, 4H, Ar*H*), 7.65 (d, ^{3}J = 7.9 Hz, 4H, Ar*H*), 4.56 (t, ^{3}J = 4.6 Hz, 2H, OCH_2), 3.9

(t, ^{3}J = 4.2 Hz, 2H, OC*H*$_2$), 3.74-3.67 (m, 6H, OC*H*$_2$), 3.54 (m, 2H, OC*H*$_2$), 3.34 (s, 3H, OC*H*$_3$), 0.28 (s, 18H, SiC*H*$_3$). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 164.78 (*C*O$_2$), 150.68 (*C*$_{Ar}$), 148.29 (*C*$_{Ar}$), 139.88 (*C*$_{Ar}$), 136.37 (*C*$_{Ar}$), 133.54 (H*C*$_{Ar}$), 124.19 (*C*$_{Ar}$), 120.52 (*C*$_{Ar}$), 120.20 (H*C*$_{Ar}$), 119.41 (*C*$_{Ar}$), 103.54 (C≡*C*), 95.78 (C≡*C*), 72.04 (OC*H*$_2$), 70.86 (OC*H*$_2$), 70.76 (OC*H*$_2$), 70.72 (OC*H*$_2$), 69.03 (OC*H*$_2$), 65.17 (OC*H*$_2$), 58.11 (OC*H*$_3$), 0.0 (SiC*H*$_3$). **MS** (ESI): *m/z*= 748 ([M] + H$^+$), 770 ([M] + Na$^+$). **HRMS (**ESI): *m/z* = 770.2903, (calcd 770.2912 for [M] + Na$^+$). **IR (**KBr**):** 3136 (triazole), 2957 (TMS-C≡C), 2897 (CH_2), 2159 (TMS-C≡C), 1732 (-CO_2-), 1619, 1604, 1573, 1516 (C=C, C=N), 1249 (-CO_2-), 1107 (C-O-C), 865, 843, 769, 677 (TMS-C≡C). **HPLC** (125 mm Nucleodur 100-5-C_{18}, 4.0 mm i.D., methanol/water 9/1, 0.8 mL/min, 5.8 MPa, 308 K, det. UV 285 nm, ret. time 11.38 min.): 93.7 area %.

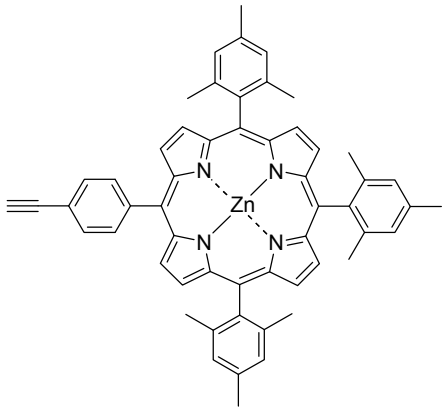
2,6-Bis[1-(4-ethynylphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-4-(3,6,9-tri-oxadec-1-yloxycarbonyl)pyridine **53.**



Compound **52** (34 mg, 0.05 mmol, 1 equiv) was dissolved in 35 mL of THF and the solution cooled down to 0 °C. To the rapidly stirred reaction mixture was added a solution of TBAF (90.3 mL, 1 M solution in THF, 2.8 equiv.) via a syringe. The mixture immediately turned red. The mixture was stirred for 2 min at 0 °C and then filtered through a short plug of silica gel which was washed with THF and ethyl acetate thoroughly. After removing the solvent *in vacuo* a brown oil was obtained. Purification by column chromatography (CH_2Cl_2/acetone 9/1) gave 26 mg (96%) of a pale yellow solid. R_f (CH_2Cl_2/acetone 8/2) = 0.46. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.67 (m, 4H, Ar*H*), 7.83 (d, ^{3}J = 8.4 Hz, 4H, Ar*H*), 7.67 (d, ^{3}J = 8.4 Hz, 4H, Ar*H*), 4.57 (t, ^{3}J = 4.7 Hz, 2H, OC*H*$_2$), 3.89 (t, ^{3}J = 3.8 Hz, 2H, OC*H*$_2$), 3.74-3.66 (m, 6H, OC*H*$_2$), 3.54 (m, 2H, OC*H*$_2$), 3.34 (s, 3H, OC*H*$_3$), 3.21 (s, 2H, C≡C*H*). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 164.77 (*C*O$_2$), 150.64 (*C*$_{Ar}$), 148.28 (*C*$_{Ar}$), 139.83 (*C*$_{Ar}$), 136.69 (*C*$_{Ar}$), 133.74 (H*C*$_{Ar}$), 123.17 (*C*$_{Ar}$), 120.53 (*C*$_{Ar}$), 120.29 (H*C*$_{Ar}$), 119.42 (*C*$_{Ar}$), 82.32 (C≡*C*), 79.47 (C≡*C*), 72.05 (O*C*H$_2$), 70.87 (O*C*H$_2$), 70.76 (O*C*H$_2$), 70.72 (O*C*H$_2$), 69.04 (O*C*H$_2$), 65.20 (O*C*H$_2$), 59.11 (O*C*H$_3$). **MS** (ESI): *m/z*= 604 ([M] + H$^+$), 626 ([M] + Na$^+$),

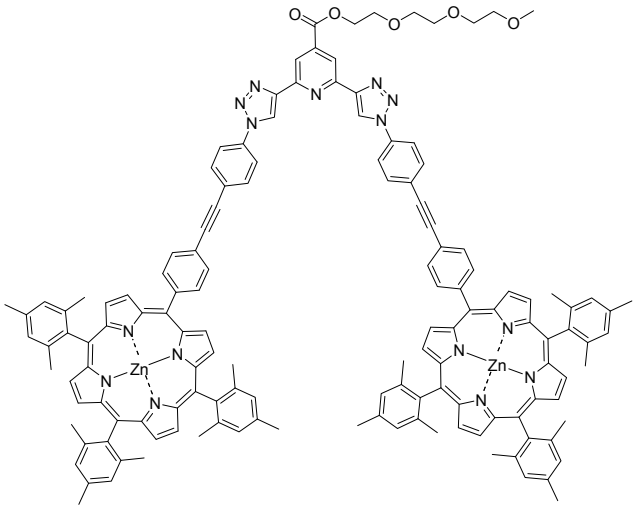
642 ([M] + K^+). **HRMS (**ESI): *m/z* = 626.2128, (calcd 626.2122 for [M] + Na^+). **IR (**KBr**):** 3249 (HC≡C), 3135 (triazolring), 2879 (CH_2), (OCH_3), 2106 (HC≡C), 1728 (CO_2-), 1554, 1429, 1394 (C=C, C=N), 1619, 1607, 1572, 1515 (C=C aryl), 1241 (CO_2-), 1106 (C-O-C), 840 (arylring). **HPLC** (125 mm Nucleodur 100-5-C_{18}, 4.0 mm i.D., methanol/water 75/25, 0.8 mL/min, 8.0 MPa, 308 K, det. UV 285 nm, ret. time 13.37 min.): 85.1 area %.

Zinc(II) 5,10,15-trimesityl-20-(4-ethynylphenyl)-porphyrin **54.**



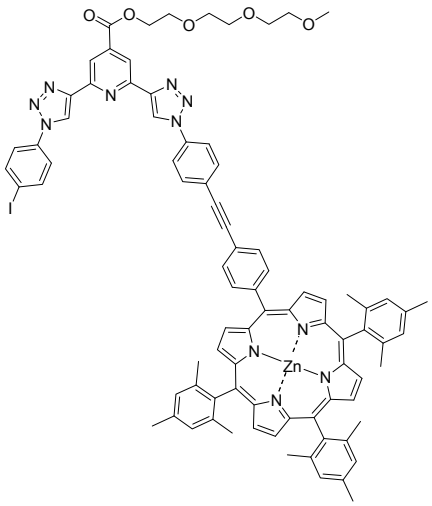
115 mg of **59a** were dissolved in 50 mL of THF, cooled down to 0 °C, 0.26 mL of a TBAF solution of THF (1 M, 2 equiv.) were added via a syringe to the stirred reaction mixture, the mixture was allowed to reach rt and stirred for 1 h. After complete consumption of the starting material indicated by TLC monitoring the mixture was filtered through a short silica pad which was washed with THF thoroughly. Removal of the solvent *in vacuo* gave a purple solid which was purified by preparative TLC (Hex/CH_2Cl_2 1/1) to give 105 mg of a purple solid (99%). The spectroscopic data were in common with the data described by *Lindsey*.[77]

2,6-Bis[1-(4-{Zinc(II) 5,10,15-tri(2,4,6-trimethylphenyl)-porphyrinyl-20-(phenyl-4-ethynyl)}phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-4-(3,6,9-trioxadec-1-yloxycarbonyl)pyridine **55.**



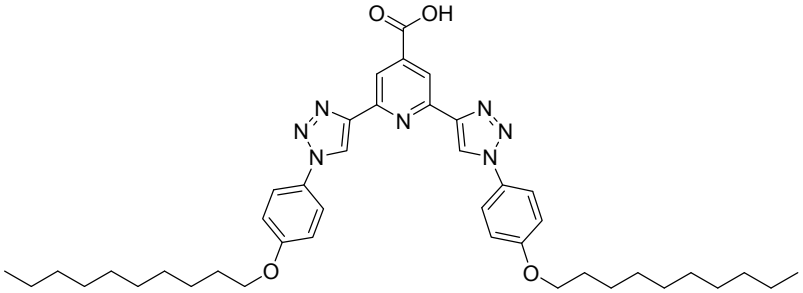
In a three necked flask equipped with a reflux condenser 24 mg of **38** (0.03 mmol, 1 equiv.) and 80 mg of **54** (0.096 mmol, 3.2 equiv.) were dissolved in 60 mL of a mixture of toluene/TEA (5/1), the mixture was degassed at rt and flushed with argon (4 cycles), a tip of spatula of $Pd(PPh_3)_4$ (ca. 1 mg) was added under a counterflow of argon and the solution was freeze degassed. The reaction was stirred at 40 °C for 3 d under argon and after consumption of all starting material **38** indicated by TLC monitoring (Hex/CH_2Cl_2 1/1) the solvent was removed *in vacuo*. Purification by column chromatography (CH_2Cl_2 + 2% MeOH) gave 40 mg (60%) of compound **55** and of compound **55a** (11 mg, 24%) both as a purple solids. R_f (CH_2Cl_2/acetone 9/1) = 0.7. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.88, 8.86 (s, s, 4H, triazole*H*/pyridine*H*), 8.79 (m, 8H, pyrrole*H*), 8.71 (s, 8H, pyrrole*H*), 8.27 (d, ^{3}J = 8.0 Hz, 4H, Ar*H*), 7.97 - 7.9 (m, 12H, Ar*H*), 7.28 (s, 12H, Ar*H*), 4.62 (t, ^{3}J = 4.8 Hz, 2H, OCH_2), 3.93 (t, ^{3}J = 4.4 Hz, 2H, OCH_2), 3.76 - 3.63 (m, 6H, OCH_2), 3.51 (m, 2H, OCH_2), 3.32 (s, 3H, OCH_3), 2.63 (s, 18H, para-ArCH_3), 1.85 (s, 36H, ortho-ArCH_3). **MS** (ESI): *m/z* = 2204 (M + H^+). **GPC** (Det at 254 nm and 420 nm, THF, standart: PS, 30°C): M_n: 5.706 · 10^3, M_w: 5.734·10^3, M_v: 5.760·10^3, D: 1.005. **HPLC** (125 mm Nucleodur 100-5-C_{18}, 4.0 mm i.D., methanol, 0.8 mL/min, 4.5 MPa, 308 K, det. UV 425 nm, ret. time 14.7 min.): 96.0 area %. λ_{abs} ($CHCl_3$) = 309, 406, 426, 557, 597 nm.

2-[1-(4-iodophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-6-[1-(4-{Zinc(II) 5,10,15-tri(2,4,6-trimethylphenyl)-porphyrinyl-20-(phenyl-4-ethynyl)}phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-4-(3,6,9-trioxadec-1-yloxycarbonyl)pyridine **55a.**



Yield: 24%; **TLC** (CH_2Cl_2/acetone 9/1) R_f = 0.52. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.87 (s, 1H, pyridine*H*), 8.86 (s, 1H, pyridine*H*), 8.76 (m, 5H, pyrrole*H*, triazole*H*), 8.71 (s, 5H, pyrrole*H*, triazole*H*), 8.27 (d, ^{3}J = 8.0 Hz, 2H, Ar*H*), 7.97 - 7.67 (m, 8H, Ar*H*), 7.65 (d, ^{3}J = 8.8 Hz, 2H, Ar*H*), 7.28 (s, 6H, Ar*H*), 4.61 (t, ^{3}J = 4.4 Hz, 2H, OCH_2), 3.91 (t, ^{3}J = 4.7 Hz, 2H, OCH_2), 3.76-3.63 (m, 6H, OCH_2), 3.51 (t, ^{3}J = 4.4 Hz 2H, OCH_2), 3.31 (s, 3H, OCH_3), 2.63 (s, 9H, para-ArCH_3), 1.85 (s, 18H, ortho-ArCH_3). **MS** (ESI): *m/z* = 1505 ([M] + Na^+). **HPLC** (125 mm Nucleodur 100-5-C_{18}, 2.0 mm i.D., methanol, 0.2 mL/min, 3.6 MPa, 308 K, det. DAD 425 nm, ret. time 21.5 min.): 94.7 area %. λ_{abs} ($CHCl_3$) = 307, 405, 426, 557, 596 nm.

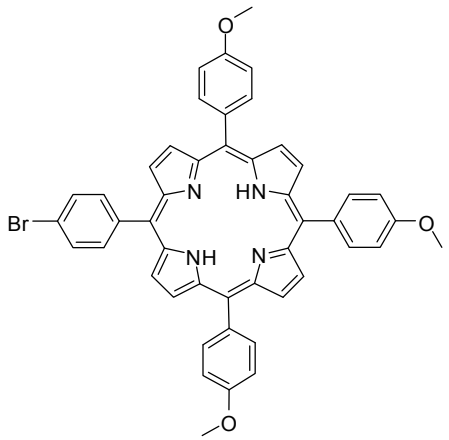
4-Carboxy-2,6-bis[1-(4-{decyloxy}phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-pyridine **56.**



100 mg **44** (0.11 mmol) were dissolved in mixture of 10 mL of THF, 2 mL of water and 2 mL of an aqueous solution of LiOH (1 M). After complete consumption of starting material (20 min) indicated by TLC monitoring (CH_2Cl_2/acetone 9/1), the mixture was poured into 200 mL of diluted aqueous HCl (5%) and the colourless precipitate was filtered and washed

thoroughly with water. Drying *in vacuo* gave 62 mg of a yellow solid (75%). **^{1}H-NMR** (400 MHz, DMSO-D_6): δ (ppm) = 9.31 (s, 2H, Ar*H*), 8.42 (s, 2H, Ar*H*), 7.90 (d, ^{3}J = 9.1 Hz, 4H, Ar*H*), 7.17 (d, ^{3}J = 9.0 Hz, 4H, Ar*H*), 4.05 (t, ^{3}J = 6.3 Hz, 4H, OCH_2), 3.40 (br s, 1H, CO_2H), 1.77 (tt, ^{3}J = 6.8 Hz, ^{3}J = 7.2 Hz, 4H, OCH_2CH_2), 1.46-1.25 (m, 28H, CH_2), 0.87 (t, ^{3}J = 6.4 Hz, 6H, CH_2CH_3). **^{13}C-NMR** (75 MHz, DMSO-D_6): δ (ppm) = 165.78 (CO_2H), 159.02 (C_{Ar}), 150.66 (C_{Ar}), 147.38 (C_{Ar}), 141.22 (C_{Ar}), (129.70 (C_{Ar}), 122.15 (C_{Ar}), 121.98 (C_{Ar}), 117.48 (C_{Ar}),115.40 (C_{Ar}), 67.98 (OCH_2), 31.32 (CH_2), 29.00 (CH_2), 28.95 (CH_2), 28.76 (CH_2), 28.69 (CH_2), 28.59 (CH_2), 25.47 (CH_2), 22.08 (CH_2), 13.94 (CH_3). **HRMS** (ESI): *m/z*= 720.4242, (calcd 720.4242 for [M] - H^+). **HPLC** (250 mm Asahipak ODP-50, 4.6 mm i.D., acetonitrile/0.1% TFA 95/5, 0.8 mL/min, 5.8 MPa, 308 K, det. DAD 220 nm, ret. time 31.0 min.): 99.9 area %.

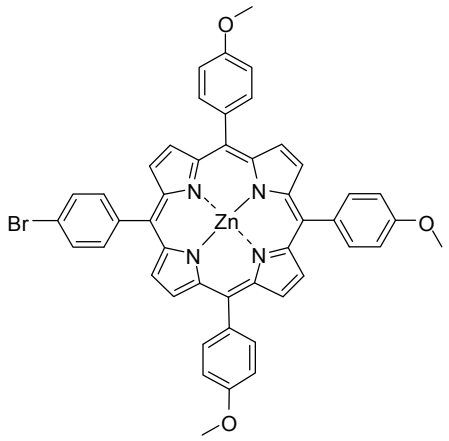
5-(4-Bromo-phenyl)-10,15,20-tris-(4-methoxy-phenyl)-porphyrin



The title compound was received using the same reaction condition as for the synthesis of **59**.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.87 (s, 6H, H_{Ar}), 8.81 (d, ^{3}J = 8.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.13 - 8.11 (m, 6H, H_{Ar}), 8.09 - 8.08 (m, 2H, H_{Ar}), 7.90 (d, ^{3}J = 4.5 Hz, 2H, $H_{pyrrole}$), 7.30 (m, 6H, $H_{pyrrole}$), 4.16, 4.10 (s, 9H, OCH_3). ESI-MS: *m/z* = 783 ([M] + H^+).

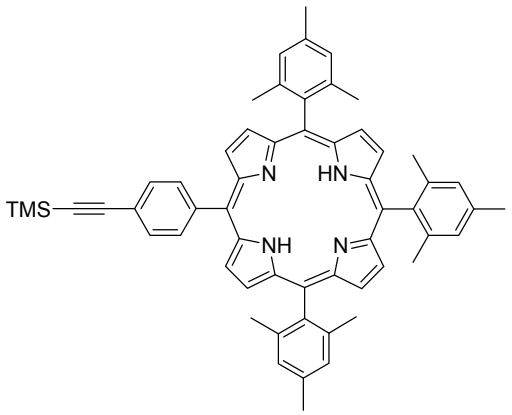
Zn(II) 5-(4-Bromo-phenyl)-10,15,20-tris-(4-methoxy-phenyl)-porphyrin **57.**



The title compound was received using the same reaction condition as for the synthesis of **59a**.

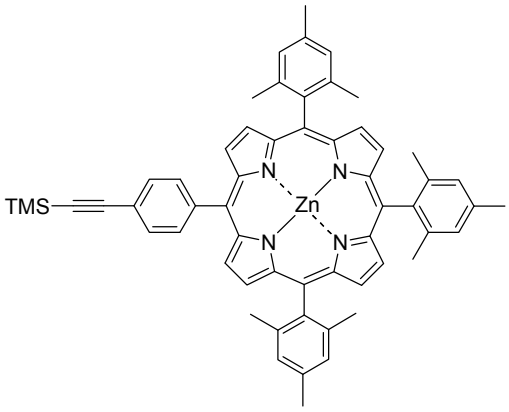
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 8.98 (s br, 6H, H_{Ar}), 8.91 (s br, 2H, H_{Ar}), 8.12 (s br, 8H, H_{Ar}), 7.89 (s br, 2H, $H_{pyrrole}$), 7.29 (s br, 6H, $H_{pyrrole}$), 4.10 (s br, 9H, OCH_3). **MS** (ESI): *m/z* = 844 ($M + H^+$). UV/vis: λ_{abs} ($CHCl_3$) = 307, 404, 425, 557, 598 nm.

5,10,15-Trimesityl-20-{4-[2-(trimethylsilyl)ethynyl]phenyl} porphyrin **59.**



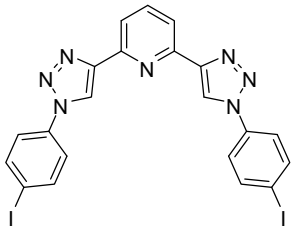
Synthesis has been done following the method of *Lindsey*.[35]

Zinc(II) 5,10,15-Trimesityl-20-{4-[2-(trimethylsilyl)ethynyl]phenyl}-porphyrin **59a**



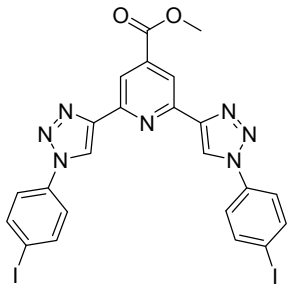
Synthesis has been done following the common method of preparation of Zn(II) porphyrine derivatives described by *Lindsey*.[35,77]The spectroscopic data were in common with those described therein.

2,6-Bis(1-(4-iodophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridine **68**



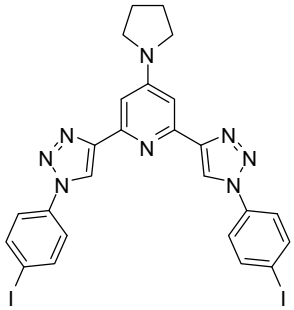
Using the standard click reaction protocol the title compound precipitated from the reaction mixture during the reaction. After three days of stirring suspension the precipitate was filtered off and washed with CH_2Cl_2, H_2O, EtOH and diethyl ether. Drying in oil pump vacuo gave the title compound as fawn solid (88%). R_f (CH_2Cl_2/MeOH 100/1) = 0.4. **^{1}H-NMR** (300 MHz, CF_3CO_2D): δ (ppm) = 9.14 (br s, 2H, H_{Ar}), 8.02 (d, ^3J = 6.3 Hz, 4H, H_{Ar}), 7.61 (d, ^3J = 5.5 Hz, 4H, H_{Ar}), 7.31 (s, 2H, H_{Ar}), 3.78 (s, 4H, NCH_2), 2.29 (s, 4H, NCH_2CH_2). **^{13}C-NMR** (75 MHz, CF_3CO_2D): δ (ppm) = 144.49 (HC_{Ar}), 142.06 (HC_{Ar}), 139.92 (C_{Ar}), 139.41 (C_{Ar}), 134.23 (C_{Ar}), 123.99 (HC_{Ar}), 123.83 (HC_{Ar}), 121.75 (HC_{Ar}), 96.62 (IC_{Ar}). HR**MS** (EI, 350 °C – 360 °C): *m/z* = 616.9322, (calcd 616.9322 for M^+). **HPLC** (Luna Phenyl-Hexyl 3 um 2 x 150, acetonitrile/water 6/4 → 9/1, UV 220 - 400nm, ret. time 15.5 min): 98 area %.

2,6-Bis[1-(4-iodophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-4-(meth-1-yloxycarbonyl)pyridine **69**



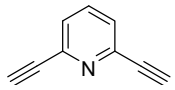
Using the standard click reaction protocol the title compound precipitated from the reaction mixture with ongoing reaction time. After three days of stirring the precipitate was filtered off and washed with CH_2Cl_2, EtOH and H_2O. Drying in oil pump vacuo gave the title compound as pale yellow solid (quant. yield). **TLC** (CH_2Cl_2/acetone 95/5) $R_f = 0.80$. **^{1}H-NMR** (300 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 8.73 (s, 2H, H_{Ar}) 8.65 (s, 2H, H_{Ar}), 7.93 (d, ^3J = 8.6 Hz, 4H, H_{Ar}), 7.64 (d, ^3J = 8.6 Hz, 4H, H_{Ar}), 4.04 (s, 3H, CH_3). **^{13}C-NMR** (75 MHz, THF-D_8): δ (ppm) = 164.35 (CO_2), 149.93 (C_{Ar}), 147.88 (C_{Ar}), 138.6 (C_{Ar}), 136.6 (C_{Ar}), 135.88 (C_{Ar}), 121.28 (C_{Ar}), 120.22 (C_{Ar}), 117.62 (C_{Ar}), 92.88 (C_{Ar}), 51.62 (OCH_3). **HRMS** (ESI): *m/z* = 675.9449, (calcd 675.9449 for ([M] + H^+), 697.9243 (calcd 697.9274 for [M] + Na^+). **UPLC** (S_2 column; 35 °C; 0.6 mL/min., CH_3CN/H_2O grad 4/6 → 95/5, ret. time 8.2 min): 99.9 area %.

2,6-Bis(1-(4-iodophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-4-(pyrrolidin-1-yl)pyridine **70**



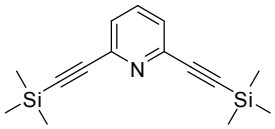
Using the standard click reaction protocol the title compound was obtained after three days of stirring in 67% yield as a beige solid. **TLC** (CH_2Cl_2/MeOH 100/3) $R_f = 0.40$. **^{1}H-NMR** (300 MHz, CF_3CO_2D): δ (ppm) = 9.14 (br s, 2H, H_{Ar}), 8.02 (d, ^3J = 6.3 Hz, 4H, H_{Ar}), 7.61 (d, ^3J = 5.5 Hz, 4H, H_{Ar}), 7.31 (s, 2H, H_{Ar}), 3.78 (s, 4H, NCH_2), 2.29 (s, 4H, NCH_2CH_2). **^{13}C-NMR** (75 MHz, CF_3CO_2D): δ (ppm) = 155.08 (NC_{Ar}), 139.47 (HC_{Ar}), 139.46 (HC_{Ar}), 134.93 (C_{Ar}), 123.94 (C_{Ar}), 122.03 (HC_{Ar}), 105.49 (HC_{Ar}), 95.57 (IC_{Ar}), 49.18 (NCH_2), 24.28 (NCH_2CH_2). **HRMS** (ESI): *m/z* = 686.9975, (calcd 686.9973 for M + H^+), 1372.9875 (calcd 1372.9874 for 2M + H^+). **HPLC** (Luna Phenyl-Hexyl 3 um 2 x 150, acetonitrile/water grad 5 → 95 acetonitril content, UV 220 - 400nm, ret. time 19.3 min): 99 area %.

2,6-Diethynylpyridine **71**



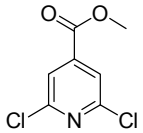
and

2,6-Bis((trimethylsilyl)ethynyl)pyridine **75**



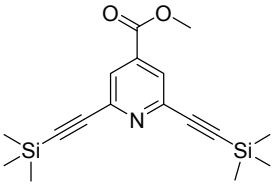
2,6-bis((trimethylsilyl)ethynyl)pyridine **75** and the corresponding 2,6-diethynylpyridine **71** were synthesized as described by *Otera*.[65] The spectroscopic data were in common with these described therein and by *Huang*[78] and *Hagihara*.[79]

2,6-Dichloro-4-methylyloxycarbonylpyridine **76**



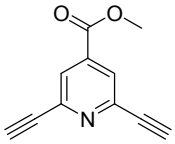
2,6-dichloroisonicotinic acid **4** (11.17 g, 58.2 mmol, 1 equiv.) was dissolved in 500 mL of methanol, 12 drops of sulfuric acid were added and the reaction mixture was stirred at 70°C for 3 d. After the reaction was finished indicated by TLC monitoring the reaction mixture was concentrated to a small residue which was diluted with ethyl acetate and washed with 1 M citric acid (3 x), water (3 x), sat. $NaHCO_3$ solution (3 x), water (3 x) and brine (1 x). Drying over MgSO4 and removal of the solvent *in vacuo* gave a slide brown solid which was purified either by recrystallization from a mixture of water and methanol or column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 97/3) to afford 10.1 g (84%) of beige solid. **TLC** (CH_2Cl_2/acetone 9/1) $R_f = 0.82$. The spectroscopic data were in common with the data described by Schubert.[80]

2,6-Bis([Trimethylsilyl]ethynyl)-4-methyloxycarbonylpyridine **77**



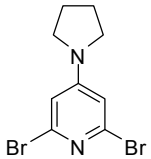
The compound was synthesized using the same standard *Sonogashira* cross coupling reaction procedure as described for the synthesis of **7**. The product was purified by column chromatography (PE/EtOAc 95/5 → 9/1). **TLC** (CH_2Cl_2/acetone 9/1) $R_f = 0.8$. The spectroscopic data were in common with the data described by *Moore*.[81]

2,6-Di(ethynyl)-4-methyloxycarbonylpyridine **72**



Compound **77** (1.27 g, 3.85 mmol, 1 equiv.) was dissolved in 100 mL of MeOH, fine powdered potassium carbonate (2.13 g, 15.4 mmol, 4 equiv.) was added and the suspension was stirred for 1 h at rt. After consumption of all starting material indicated by TLC monitoring the suspension was diluted with EtOAc, half sat. aqueous NaCl solution was added and the pH was adjusted to 7 by adding HOAc. The organic phase was washed with half sat. aqueous NaCl solution (3x) and brine (3x). After drying over MgSO4 the solvent was removed *in vacuo.* Purification by column chromatography (PE/EtOAc 8/2) gave 679 mg of a beige solid (95%). **TLC** (CH_2Cl_2/acetone 9/1) $R_f = 0.68$. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.96 (s, 2H, H_{Ar}), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 3.23 (s, 2H, C≡C*H*). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 164.29 (CO_2), 143.76 (C≡C─C_{Ar}), 138.50 (CO_2C_{Ar}), 126.42 (HC_{Ar}), 81.63 (C≡*C*), 79.02 (C≡*C*), 53.20 (OCH_3). **IR (**KBr**):** 3295, 3265, 3078 (H-CC-), 2958 (O-CH_3), 2113 (H-CC-), 1726 (CO_2Me), 1554, 1429, 1394 (C=C, C=N), 1226 (CO_2Me). **HRMS** (EI, T = 35 °C - 50 °C): *m/z* = 185.0478 (calcd 185.0476 for $[M]^+$). **GC** (achiral, device: agilent 6890 plus, split injector 220 °C, 350 °C FID, gas carrier: 0.6 bar H_2, column: 25m optima-5 (5 % phenyl-, 95 % methylpolysiloxane), 80°C → 320 °C with 5 °C/min): 99.6 area %.

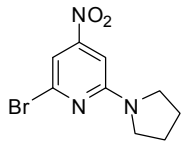
2,6-Dibromo-4-(pyrrolidin-1-yl)pyridine **79**



In a dry two necked flask NaH (0.281 g, 11.7 mmol, 1.1 equiv.) was suspended in 100 mL of dry THF and pyrrolidine **78** was added dropwise (0.961 mL, ρ = 0.866 g/mL, 11.7 mmol, 1.1 equiv.). The solution was stirred at rt for 2 h and then 2,6-dibromo-4-nitropyridine (3 g, 10.64.1 mmol, 1 equiv.) was added under stirring as solid at 0 °C in the counterflow of argon.

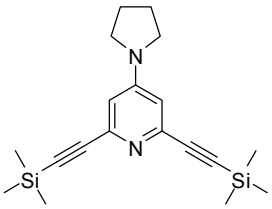
The yellow reaction mixture was allowed to warm up to rt and stirred for 1 h. After consumption of all starting material indicated by TLC monitoring (PE/CH_2Cl_2 1/2) the reaction mixture was poured onto ice water and the product extracted with EtOAc (3 x). The combined EtOAc phases were washed with brine and dried over $MgSO_4$. After removal of the solvent *in vacuo* purification by column chromatography (PE/CH_2Cl_2 1/2) gave 1.56 g of a yellow solid (48%). **TLC** (PE/CH_2Cl_2 1/2) R_f = 0.50. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 6.46 (s, 2H, H_{Ar}), 3.27 – 3.22 (m, 4H, NCH_2), 2.06 – 2.01 (m, 4H, NCH_2CH_2). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 154.02 (NC_{Ar}), 140.32 (BrC_{Ar}), 109.20 (HC_{Ar}), 47.46 (NCH_2), 25.2 (NCH_2CH_2). **MS (**EI, T = 95 °C): *m/z* = 197.9, 182.9, 171.9, 155.9, 145.0, 130.9, 118.0, 103.0, 91.0, 76.0, 64.0, 55.0, 41.0. **HRMS** (EI, T = 95 °C): *m/z* = 303.9208, (calcd 303.9210 for $[M]^+$).

2-Bromo-4-nitro-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridine **80**



0.88 g (30%) of the title compound were obtained as byproduct as a luminescent orange solid during the synthesis of 2,6-dibromo-4-(pyrrolidin-1-yl)pyridine **79**. **TLC** (petrol ether/CH_2Cl_2 1/2) R_f = 0.70. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 6.36 (d, ^{4}J = 1.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.0 (d, ^{4}J = 1.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 2.58 (t, ^{3}J = 6.6 Hz, 4H, NCH_2), 1.13 (tt, ^{3}J = 3.8 Hz, ^{3}J = 3.0 Hz, 4H, NCH_2CH_2). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 157.33 (NO_2C_{Ar}), 155.63 (NC_{Ar}), 141.52 (BrC_{Ar}), 106.43 (HC_{Ar}), 98.01 (HC_{Ar}), 47.36 (NCH_2), 25.38 (NCH_2CH_2). **MS (**EI, T = 60 °C - 69 °C): *m/z* = 271.0 ([M] + H^+), 244.0 (100%), 226.0 ($C_9H_{11}BrN_2^+$), 216.0, 155.9 ($C_5H_3BrN^+$), 145.1, 120.1, 78.0 (Br^-), 70.1 (C_4H_8N), 43 ($C_3H_7^+$). **HRMS** (EI, T = 60 °C - 69 °C): *m/z* = 270.9956, (calcd 270.9956 for $[M]^+$).

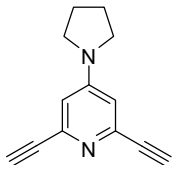
4-(Pyrrolidin-1-yl)-2,6-bis((trimethylsilyl)ethynyl)pyridine **81**



The title compound was prepared using the standard *Sonogashira* cross coupling procedure starting from 2.78 g of **79** as has been described for **7**. Purification by column

chromatography (CH_2Cl_2) gave a mixture of the title compound and its partly and completely desilylated derivatives **82** and **83**.

2,6-Diethynyl-4-(pyrrolidin-1-yl)pyridine **73**



The mixture of compounds obtained from the *Sonogashira* coupling **81**, **82** and **83** was taken and dissolved in 100 mL of MeOH and fine powdered K_2CO_3 (3.0 g, 21.7 mmol) was added and the suspension was stirred for 1 h. After consumption of all starting material indicated by TLC monitoring the suspension was diluted with EtOAc and half saturated aqueous NaCl solution and the pH was adjusted to 7 by adding HOAc. The organic phase was washed with half sat. aqueous NaCl solution (3x) and sat. aqueous NaCl solution (3x). After drying over $MgSO_4$ the solvent was removed *in vacuo.* Purification by column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 10/1) gave 0.825 g of a fawn solid (46%). **TLC** (CH_2Cl_2) R_f = 0.40. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 6.52 – 6.50 (m, 2H, H_{Ar}), 3.24 -3.23 (m, 4H, NCH_2), 2.98 (s, 2H, C≡C-*H*), 2.02 -1.96 (m, 4H, N CH_2CH_2). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 151.64 (NC_{Ar}), 142.06 (C≡C-C_{Ar}), 110.46 (HC_{Ar}), 83.24 (*C*≡C-H), 75.54 (C≡*C*-H), 47.09 (NCH_2), 25.22 (NCH_2CH_2). **MS (**EI, T = 60 °C - 69 °C): *m/z* = 196.1 ($[M]^+$, 100%), 167.1, 153.0, 141.1, 126.0 ($C_9H_4N^+$), 114.0, 89.0, 75.0, 63.0, 50.0, 41.0. **HRMS** (EI, T = 38 °C - 70 °C): *m/z* = 196.1000, (calcd 196.1000 for $[M]^+$).

[Fe(47)$_2$](OTf)$_2$ 84. Compound **47** (60.0 mg, 97.2 µmol) was suspended in 5 mL of acetonitrile and a solution of $Fe(OTf)_2(MeCN)_2$[9] **85** (45.0 mg, 103 µmol) in 5 mL of acetonitrile was added. The resulting red solution was stirred for 10 min., and subsequently all volatiles were removed in vacuum. Washing the residue with THF (3 x 2 mL) and drying it in vacuum led to [Fe(**47**)$_2$](OTf)$_2$ (38.4 mg, 24.2 µmol, 50%) in form of a pure orange red solid. All attempts to crystallize pure [Fe(**47**)$_2$](OTf)$_2$ failed, but single crystals containing [Fe(**47**)$_2$](OTf)$_2$ together with co-crystallized $Fe(OTf)_2(H_2O)(MeCN)_4$ (ratio 2:1), which could be obtained after slow diffusion of toluene into a solution of the corresponding complex mixture in acetonitrile, proved suitable for X-ray diffraction.

[9] $Fe(OTf)_2(MeCN)_2$ was synthesized according to literature.[82]

EA: C 43.61, H 3.65, N 15.68, S 3.96 (calcd. for [Fe(**47**)$_2$](OTf)$_2$, $C_{58}H_{54}F_6$ $FeN_{18}O_{22}S_2$: C 43.84, H 3.43, N 15.87, S 4.04). **^{1}H NMR** (400 MHz, CD_3CN, 25 °C): δ=9.96 (s, 2H, Ar*H*), 9.09 (s, 2H, Ar*H*), 8.36 (d, ^3J = 8.8 Hz, 4H, Ar*H*), 7.92 (d, ^3J = 8.8 Hz, 4H, Ar*H*), 4.73 (s, 2H, C*H*$_2$), 4.01 (s, 2H, C*H*$_2$), 3.75 (m, 2H; C*H*$_2$), 3.65 (m, 2H, C*H*$_2$), 3.58 (m, 2H, C*H*$_2$), 3.48 (m, 2H, C*H*$_2$), 3.26 (s, 3H, C*H*$_3$). **^{13}C NMR** (100 MHz, CD_3CN, 25 °C): δ=149.0 (C_{Ar}), 126.8 (C_{Ar}), 125.0 (C_{Ar}), 122.6 (C_{Ar}), 72.5 (CH$_2$), 71.4 (CH$_2$), 71.1 (CH$_2$), 70.9 (CH$_2$), 70.6 (CH$_2$), 69.8 (CH$_2$), 58.8 (CH$_3$). **IR** (KBr): $\tilde{\upsilon}$=3099 (m), 2878 (m), 1622 (m), 1596 (s), 1531 (vs), 1505 (s), 1452 (m), 1410 (m), 1346 (vs), 1257 (vs), 1163 (m), 1030 (vs), 989 (m), 949 (w), 855 (s), 750 (m), 685 (w), 638 (s), 574 (w), 518 (m). **HRMS** (ESI, CH_3OH/CH_3CN): *m/z* = 645.1647, (calcd for $[C_{56}H_{44}FeN_{18}O_{16}]^{2+}$ 645.1657).

[Eu(45)$_3$](OTf)$_3$ 87. A solution of Eu(OTf)$_3$ **85** (12.0 mg, 20.0 µmol) in 3 mL of THF was added to a solution of **45** (50.0 mg, 64.2 µmol) in 3 mL of THF. After 10 minutes a white solid started to precipitate from the colorless solution and the reaction mixture was stirred at room temperature for 24 hours. After filtration the residue was dried in vacuum and the resulting white powder consisted of pure [Eu(**45**)$_3$](OTf)$_3$ (33.7 mg, 11.5 µmol, 57%). Single crystals of [Eu(**45**)$_3$](OTf)$_3$ could be grown by slow evaporation of the solvent from THF solution.

EA: C 35.37, H 3.16, N 9.88, S 2.88 (calcd for $C_{87}H_{81}EuF_9I_6N_{21}O_{21}S_3$: C 35.57, H 2.78, N 10.01, S 3.27). **IR** (KBr): $\tilde{\upsilon}$=3098 (m), 2962 (m), 2877 (m), 1623 (s), 1620 (s), 1616 (s), 1590 (s), 1576 (s), 1494 (vs), 1465 (s), 1405 (w), 1310 (m), 1260 (vs), 1223 (s), 1200 (m), 1147 (s), 1096 (vs), 1110 (s), 1074 (s), 1061 (s), 1054 (s), 1049 (s), 1029 (vs), 1013 (s), 990 (s), 950 (w), 862 (m), 821 (s), 800 (s), 756 (w), 697 (w), 638 (vs), 573 (w), 519 (m), 460 (w). **HRMS** (ESI-TOF): *m/z* = 830.0101, (calcd. for $[C_{84}H_{81}EuI_6N_{21}O_{12}]^{3+}$ 829.9951).

[Eu(46)$_3$](OTf)$_3$ 86 can be synthesized in close analogy to the procedure described above for [Eu(**45**)$_3$](OTf)$_3$. Single crystals of [Eu(**46**)$_3$](OTf)$_3$ could be grown by slow diffusion of diethylether into a solution of [Eu(**46**)$_3$](OTf)$_3$ in acetonitrile.

4.10 Literaturverzeichnis

[1] G. S. Hanan, J.-M. Lehn, N. Kyritsakasb, J. Fischer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 765-766.

[2] M. Barboiu, J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, *99*, 5201-5206.

[3] M. Ohkita, J.-M. Lehn, G. Baum, D. Fenske, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3471-3481.

[4] J.-L. Schmitt, A.-M. Stadler, N. Kyritsakas, J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 1598-1624.

[5] V. Berl, I. Huc, R. G. Khoury, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2810-2820.

[6] D. M. Bassani, J.-M. Lehn, D. Fenske, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1845-1847.

[7] L. A. Cuccia, J.-M. Lehn, J.-C. Homo, M. Schmutz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 233-237.

[8] K. M. Gardinier, R. G. Khoury, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 4124-4131.

[9] T. R. Chan, R. Hilgraf, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853-2855.

[10] D. D. Díaz, S. Punna, P. Holzer, A. K. McPherson, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, M. G. Finn, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2004**, *42*, 4392-4403.

[11] D. J. V. C. van Steenis, O. R. P. David, G. P. F. van Strijdonck, J. H. van Maarseveen, J. N. H. Reek, *Chem. Commun.* **2005**, 4333-4335.

[12] K. E. Henegar, S. W. Ashford, T. A. Baughman, J. C. Sih, R.-L. Gu, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6588-6597.

[13] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467-4470.

[14] K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46-49.

[15] M. Nettekoven, C. Jenny, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 38-43.

[16] U. Neumann, F. Vögtle, *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 589-591.

[17] C. Riemer, E. Borroni, B. Levet-Trafit, J. R. Martin, S. Poli, R. H. P. Porter, M. Boes, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1273-1276.

[18] H. Abe, N. Masuda, M. Waki, M. Inouye, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16189-16196.

[19] H. Sugiura, Y. Takahira, M. Yamaguchi, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5698-5708.

[20] M. E. Freeburger, L. Spialter, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 652-657.

[21] E. F. V. Scriven, K. Turnbull, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 297-368.

[22] R. N. Butler, A. Fox, S. Collier, L. A. Burke, *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. 2* **1998**, 2243-2247.

[23] J. D. Wallis, J. D. Dunitz, *J. Chem. Soc.-Chem. Commun.* **1983**, 910-911.

[24] S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188-5240.

[25] J. Andersen, S. Bolvig, X. F. Liang, *Synlett* **2005**, 2941-2947.

[26] W. Zhu, D. W. Ma, *Chem. Commun.* **2004**, 888-889.

[27] J. Andersen, U. Madsen, F. Bjorkling, X. Liang, *Synlett* **2005**, 2209-2213.

[28] W. Zhu, D. Ma, *Chem. Commun.* **2004**, 888-889.

[29] P. Appukkuttan, W. Dehaen, V. V. Fokin, E. Van der Eycken, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4223-4225.

[30] A. K. Feldman, B. Colasson, V. V. Fokin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3897-3899.

[31] V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51-68.

[32] K. Sivakumar, F. Xie, B. M. Cash, S. Long, H. N. Barnhill, Q. Wang, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4603-4606.

[33] M. Meldal, *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 1016-1051.

[34] G. C. Tron, T. Pirali, R. A. Billington, P. L. Canonico, G. Sorba, A. A. Genazzani, *Med. Res. Rev.* **2008**, *28*, 278-308.

[35] J. S. Lindsey, S. Prathapan, T. E. Johnson, R. W. Wagner, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8941-8968.

[36] M. V. Peters, *Photoschaltbare Katalysatoren*, Dissertation an der Humboldt Universität zu Berlin, **2008**, pp. 1-170.

[37] S. T. Howard, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10269-10274.

[38] M. Barboiu, G. Vaughan, R. Graff, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10257-10265.

[39] O. Lehtonen, O. Ikkala, L.-O. Pietilä, *J. Mol. Struc. (Theochem)* **2003**, *663*, 91-100.

[40] G. T. Morgan, F. H. Burstall, *J. Chem. Soc.* **1932**, 20-30.

[41] U. S. Schubert, H. Hofmeier, G. R. Newkome, *Modern Terpyridine Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.

[42] B. G. G. Lohmeijer, U. S. Schubert, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2003**, *41*, 1413-1427.

[43] U. S. Schubert, C. Eschbaumer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2892-2926.

[44] E. Terazzi, S. Torelli, G. Bernardinelli, J.-P. Rivera, J.-M. Benech, C. Bourgogne, B. Donnio, D. Guillon, D. Imbert, J.-C. G. Bünzli, A. Pinto, D. Jeannerat, C. Piguet, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 888-903.

[45] J.-C. G. Bünzli, C. Piguet, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 1048-1077.

[46] H. Nishiyama, H. Sakaguchi, T. Nakamura, M. Horihata, M. Kondo, K. Itoh, *Organometallics* **1989**, *8*, 846-848.

[47] G. Desimoni, G. Faita, P. Quadrelli, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3119-3154.

[48] H. C. Aspinall, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1807-1850.

[49] M. A. Halcrow, *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 2880-2908.

[50] V. Balzani, A. Juris, M. Venturi, S. Campagna, S. Serroni, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 759-833.

[51] O. Sato, J. Tao, Y. Z. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2152-2187.

[52] O. Kahn, *Molecular Magnetism*, VCH, Weinheim, **1993**.

[53] A. K. Ghosh, M. Packiarajan, J. Cappiello, *Tetrahedron-Asymmetry* **1998**, *9*, 1-45.

[54] J. S. Johnson, D. A. Evans, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325-335.

[55] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.

[56] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.

[57] M. Ostermeier, *Katalytische Oxidation mit Eisenkomplexen basierend auf 1,4-Bis(2-pyridyl-methyl)piperazin-Liganden und Substituenteneinfluss von Bistriazolylpyridinen auf die Eigenschaften ihrer Metallkomplexe*, Dissertation an der Humboldt-Universität zu Berlin (in prep.).

[58] M.-A. Berlin, Diplomarbeit, *Koordinationschemie und neue Architekturen auf Basis von 2,6-Bis(1,2,3-triazol-4-yl)pyridinen*, Humboldt-Universität zu Berlin, **2008**.

[59] R. Dobrawa, M. Lysetska, P. Ballester, M. Grune, F. Würthner, *Macromolecules* **2005**, *38*, 1315-1325.

[60] M. J. Cliff, J. E. Ladbury, *J. Mol. Recognit.* **2003**, *16*, 383-391.

[61] M. J. Cliff, A. Gutierrez, J. E. Ladbury, *J. Mol. Recognit.* **2004**, *17*, 513-523.

[62] T. K. Dam, C. F. Brewer, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 387-429.

[63] B. Kempf, N. Hampel, A. R. Ofial, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2209-2218.

[64] S. Singh, G. Das, O. V. Singh, H. Han, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 401-404.

[65] A. Orita, T. Nakano, D. L. An, K. Tanikawa, K. Wakamatsu, J. Otera, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10389-10396.

[66] J. M. Holland, J. A. McAllister, Z. B. Lu, C. A. Kilner, M. Thornton-Pett, M. A. Halcrow, *Chem. Commun.* **2001**, 577-578.

[67] J. M. Holland, J. A. McAllister, C. A. Kilner, M. Thornton-Pett, A. J. Bridgeman, M. A. Halcrow, *J. Chem. Soc.-Dalton Trans.* **2002**, 548-554.

[68] J. Elhaik, D. J. Evans, C. A. Kilner, M. A. Halcrow, *J. Chem. Soc. Dalton Transactions* **2005**, 1693-1700.

[69] J. Elhaik, C. A. Kilner, M. A. Halcrow, *J. Chem. Soc. Dalton Transactions* **2006**, 823-830.

[70] P. Gutlich, A. Hauser, H. Spiering, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 2024-2054.

[71] E. C. Constable, G. Baum, E. Bill, R. Dyson, R. van Eldik, D. Fenske, S. Kaderli, D. Morris, A. Neubrand, M. Neuburger, D. R. Smith, K. Wieghardt, M. Zehnder, A. D. Zuberbuhler, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 498-508.

[72] N. Chatterton, Y. Bretonniere, J. Pecaut, M. Mazzanti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7595-7598.

[73] R. M. Meudtner, M. Ostermeier, R. Goddard, C. Limberg, S. Hecht, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9834-9840.

[74] D. R. Coulson, *Inorg. Synth.* **1971**, *13*, 121-124.

[75] N. Faucher, Y. Ambroise, J.-C. Cintrat, E. Doris, F. Pillon, B. Rousseau, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 932-934.

[76] Q. Liu, Y. Tor, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2571-2572.

[77] R. W. Wagner, T. E. Johnson, J. S. Lindsey, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11166-11180.

[78] S. C. Ng, I. Novak, X. You, W. Huang, *J. Phys. Chem.* **1998**, *102*, 904-908.

[79] S. Takahashi, Y. Kuroyama, K. Sonogashira, N. Hagihara, *Synthesis* **1980**, 627-630.

[80] M. Heller, U. S. Schubert, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8269-8272.

[81] J. M. Heemstra, J. S. Moore, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 659-662.

[82] R. A. Heintz, J. A. Smith, P. S. Szalay, A. Weisgerber, K. R. Dunbar, in *Inorg. Synth., Vol. 33* (Ed.: Coucouvanis D.), Wiley, New York, **2002**, pp. 75-83.

5 Schalten von BTP-Aggregat-Strukturen auf Oberflächen

Eine Welt ohne Maschinen ist für uns nur sehr schwer vorstellbar. In unserem Alltag sind wir täglich auf makroskopisch große Maschinen angewiesen, ebenso sind auch kleinste Bauteile, vor allem elektronische, nicht mehr wegzudenken. In einer Welt der Miniaturisierung geht das Bestreben dahin, immer kleinere und leistungsfähigere elektronische Steuerelemente und Regelkreise zu entwickeln oder auch größtmögliche Speicherkapazität auf engsten Raum zu zwängen. Hierbei rückt der Ansatz, Komponenten und Funktionseinheiten im Nanomaßstab nach dem Vergrößerungsprinzip („Bottom-up approach") zu generieren immer mehr in den Fokus.[1] Dabei werden funktionale Systeme in molekularen Dimensionen aufgebaut, d.h. in der Größenordnung von Molekülen, die die kleinsten Einheiten der Materie mit definierter Gestalt und definierten Eigenschaften darstellen. In den vergangenen Jahren hat das Interesse an molekularen Maschinen exponentiell zugenommen. Diese lassen sich beschreiben als eine Anordnung einer bestimmten Anzahl von molekularen Komponenten, die als Reaktion auf externe Stimuli im Stande sind, mechanische Bewegung auszuführen. In diesen Maschinen müssen also Moleküle oder Molekülfunktionen implementiert sein, die reversibel externe Stimuli wie Licht, Elektronen (bzw. Elektronenlöcher), pH-Wert-Änderung etc. in mechanische Bewegung mit möglichst großer Amplitude umsetzen.[1-5] In Nanopinzetten konnte so beispielsweise molekulare mechanische Bewegung steuerbar implementiert werden, die Gastmoleküle geregelt fixieren und freigeben können.[6-10]

Mit Pb(II)-Ionen wurden helikale kompakte Oligoheterocyclenstränge bestehend aus Pyridin- und Pyrimidin-Untereinheiten reversibel in ausgedehnte gestreckte Strukturen geschaltet, einhergehend mit einer drastischen Zunahme der Längenausdehnung von 7.5 Å auf 38 Å.[11] Umgekehrt konnte ein linearer Pyridin-Hydrazon-Oligomerenstrang von der gestreckten Kettenform mit divalenten Metallionen reversibel zu Einfach- oder Doppelhelices kontrahiert werden.[12] Die Besonderheit von Licht als Stimulus besteht darin, dass es sich um einen nicht-invasiven Stimulus handelt, dessen Intensität zeitlich und räumlich genau gesteuert werden kann. Die Konfiguration photochromer Verbindungen wie typischerweise bei Stilbenen, Azobenzolen, Diarylethenen oder Spiropyranen wird durch Licht (oder Wärme) geschaltet und kann –obwohl die aus dem Schaltvorgang resultierende Bewegung normalerweise in kleinen Amplituden erfolgt– in komplexen Systemen als schaltbare Steuerung implementiert werden.[13-20] Neben dem nicht-invasiven Stimulus Licht spielt der pH-Wert als ein natürlich in der Natur vorkommender Stimulus eine besondere Rolle, der

sowohl in Lösung als auch an der Fest-Flüssig-Grenzfläche wirken kann. Ein Beispiel für die Verwendung des pH-Wertes als Stimulus ist die Kontrolle über Molekülkonformationen, über die molekulare Greifarme geöffnet oder geschlossen werden können.[21-23] Anstatt mit Metallionen wurden helikale aromatische Polyamide durch Änderung des pH-Wertes reversibel ge- und entfaltet, was eine deutliche Änderung der Gesamtlänge der Moleküle von 12.4 Å auf 57 Å zur Folge hatte.[24]

Um künstliche molekulare Maschinen mit der makroskopischen Welt zu verbinden und die molekulare Bewegung für funktionale Anwendungen verstärken und nutzen zu können, bedarf es der Organisation der funktionalen Moleküle in größere regelmäßige Anordnungen auf beispielsweise Oberflächen. Über die Strategie des Vergrößerungsprinzips („Bottom-up approach“) kann dies durch Selbstorganisation einzelner Moleküle zu geordneten funktionalen Oberflächen geschehen.[25-27]

Seitdem die ersten synthetischen Maschinen in den frühen achtziger Jahren u. a. auf der Grundlage der Oxidation/Reduktion von Polypyrrol oder auch der Photoisomerisierung von Azobenzol vorgestellt wurden, hat diese Thematik in der Wissenschaft zunehmend an Interesse gewonnen. Entscheidend mit zu der Entwicklung beigetragen haben die Nobelpreisträger *Binning* und *Rohrer* im Jahr 1982 mit der Entwicklung der Rastertunnelmikroskopie,[28,29] die es ermöglicht, Atome, Moleküle und Prozesse auf der atomaren Größenskala zu visualisieren.

5.1 Konzept und Zielsetzung

In Kooperation mit *Luc Piot* und *Mathieu Surin* der Arbeitsgruppe *Samorì* wurde die Rastertunnel-Mikroskopie (Scanning Tunneling Microscopy, STM) als Untersuchungsmethodik angewendet, um die Selbstorganisation einer neuen Familie von responsiven BTP-Molekülen an der Flüssig-Fest-Grenzfläche des Graphits („Highly Oriented Pyrolitic Graphite“, HOPG) zu geordneten Schichten visualisieren zu können (Abbildung 5–1). Es sollte geklärt werden, inwieweit BTP-Verbindungen, die an Oberflächen adsorbiert sind, an der Flüssig-Fest-Grenzfläche über externe Stimuli angesteuert und molekular geschaltet werden können. Wie bereits in Voruntersuchungen gezeigt, ändert die BTP-Struktur ihre Geometrie in Lösung von der hufeisenförmigen *anti-anti*-Konformation in die gestreckte *syn-syn*-Konformation durch externe Stimuli wie Protonierung oder Koordination an Übergangsmetallionen (Kapitel 4.5 und 4.6). Da BTP-Strukturen unabhängig von ihrem Substitutionsmuster eine (nahezu) planare Geometrie sowohl in der *anti-anti*- als auch in der

syn-syn-Konformation besitzen, erfüllen sie die energetische Grundvorraussetzung für die Adsorption an der HOPG-Oberfläche. Sie richten sich parallel zu der Graphitoberfläche aus wie es sehr häufig bei π-Systemen beobachtet wird.[17] Hierbei wechswelwirken die sp^2-Hybridorbitale des planaren aromatischen BTP-Gerüsts mit den senkrecht aus der Graphitoberfläche herausragenden p-Orbitalen der sp^2-hybridisierten C-Atome. Dabei kann aufgrund der unterschiedlichen Symmetrie von Adsorbat und Substrat die Wechselwirkung nicht an allen Orten gleich stark sein, da die relative Lage zueinander eine wichtige Rolle spielt und das Kriterium der Kommensurabilität erfüllt sein muss.

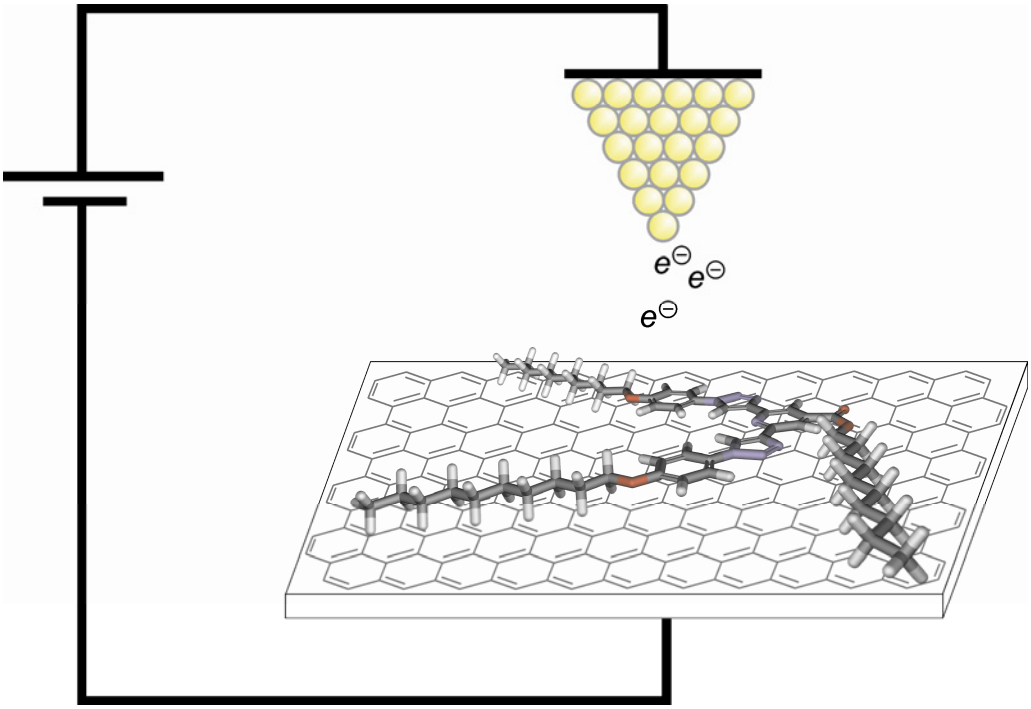


Abbildung 5–1: Illustration der Untersuchung der Wechselwirkung des planaren BTP-Moleküls mit der Graphitoberfläche mit Hilfe der Rastertunnel-Mikroskopie (grau dargestellt: C-Atome, hellgrau: H-Atome, blau: N-Atome, rot: O-Atome).

Die BTP-Strukturen können nahezu beliebige Substituenten tragen oder postfunktionalisiert werden. Somit kann die Präsentation der wechselwirkenden Seitenketten auf der Oberfläche systematisch variiert werden und eine gezielte Konstruktion von Schaltern in Oberflächenstrukturen realisiert werden. Abbildung 5–2 illustiert die generelle Modifizierbarkeit der BTP-Strukturen, bei denen die Art und Polarität der Substituenten R_1 und R_2 sowie deren regioisomere Anknüpfung an das BTP-Gerüst verändert werden können.

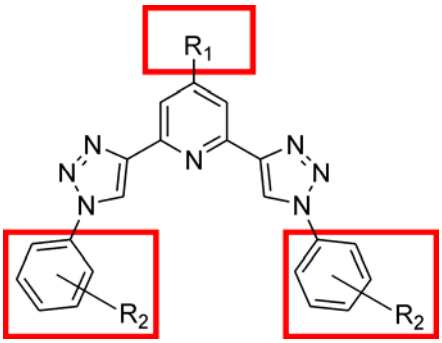


Abbildung 5–2: Der Einfluss der Substituenten R_1 und R_2 sowie die regioisomere Anbindung von R_2 auf das Selbstorganisationsverhalten auf der Graphitoberfläche wird untersucht.

Zunächst wurden an die Arylringe der BTP-Struktur unpolare Decyloxyseitenketten (= R_2) angeknüpft, die eine attraktive Wechselwirkung mit der HOPG-Oberfläche über van-der-Waals-Kräfte gewährleisten sollten.[30] Studiert wurde die Selbstorganisation in geordnete Monolagen in Abhängigkeit von der Polarität der Seitenkette (= R_1) am zentralen BTP-Pyridinring (Abbildung 5–3). Da die Ausbildung geordneter Substratschichten vor allem von der Adsorbat-Substrat-Wechselwirkung, insbesondere vermittelt durch Alkylketten-Wechselwirkung auf kommensurablem HOPG, und der intermolekularen Adsorbat-Adsorbat-Wechselwirkung abhängt, wurde hier ein entsprechend großer Effekt erwartet. Die Polarität des Restes R_1 wurde von der unpolaren *n*-Decyloxykette (BTP **88**) über polare Oligo(ethylenglycol)-Seitenketten (BTP **44**) zu der stark polaren Carboxylgruppe (BTP **56**) vergrößert.

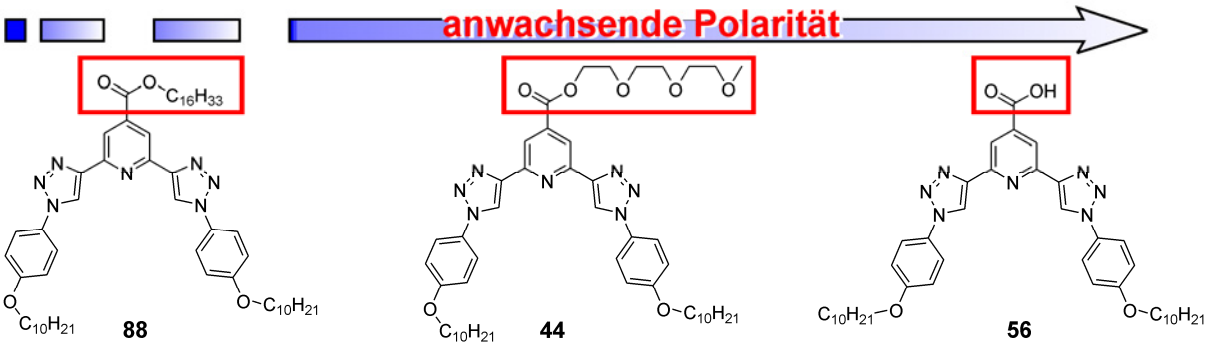


Abbildung 5–3: Zunehmend polare BTP-Verbindungen durch ansteigende Polarität der Reste R_1.

Ein weiterer untersuchter Faktor war der Einfluss des Substituentenmusters auf das 2-dimensionale Packungsverhalten auf der HOPG-Oberfläche. Hierzu wurden Alkoxyseitenketten in unterschiedlichen Positionen an die Arylringe angebracht (Regioisomerie). Die Decyloxyseitenketten wurden in den *ortho-ortho*, *meta-meta* oder *para-para*-Positionen der Arylringe der BTP-Verbindungen positioniert (Abbildung 5–4).

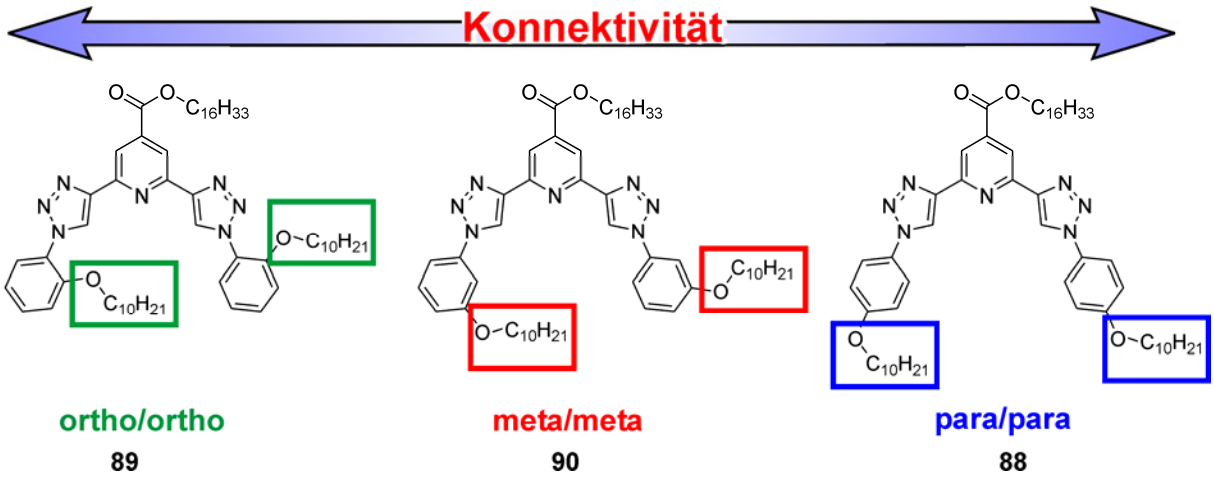


Abbildung 5–4: BTP-Strukturen **88**, **89**, **90** mit gleichen Substituenten jedoch unterschiedlicher regioisomerer Anknüpfung.

In Abhängigkeit von der geschilderten Polarität und Regioisomerie der vorgestellten BTP-Strukturen sollte deren konformationelle Schaltbarkeit an der Graphitoberfläche untersucht werden. Wie eingangs beschrieben, sollte die Protonierung oder Koordination der BTP-Strukturen an Metallionen eine Zunahme der Polarität zur Folge haben, vor allem geht aber eine starke Geometrieänderung einher, die bestimmend für die Art der Ausbildung geordneter Schichten sein sollte.

Schematisch illustriert ist die von der Geometrie der BTP-Struktur abhängige Selbstorganisation in der Abbildung 5–5. Ausgangssituation ist die BTP-Struktur mit der scheibenförmig dargestellten Geometrie, die über einen polaren oder unpolaren Kopf verfügen kann wie mit dem roten Dreieck veranschaulicht werden soll. In Abhängigkeit von den angebundenen Substituenten selbstorganisieren sich die BTP-Verbindungen zu größeren geordneten Strukturen auf der Graphitoberfläche. Denkbar ist beispielsweise die Selbstorganisation zu der dargestellten rosettenförmigen Geometrie auf der Oberfläche. Durch Protonierung oder Metallionenkoordination wird die molekulare Geometrie der BTP-Strukturen so stark verändert,[10] dass die Selbstorganisation nicht mehr zu der rosettenförmigen Anordnung führen wird, sondern eine andere 2-dimensionale Anordnung auf der Oberfläche gebildet wird. Hier ist die gestreckte Konformation als Rechteck mit einem Dreieck als polaren oder unpolaren Kopf illustriert, deren Selbstorganisation nicht

[10] Die eingetragenen Abstände der *para*-C-Atome der Arylringe basieren auf den in Kapitel 4.7 diskutierten BTP-Kristallstrukturen.

mehr zu der rosettenförmigen Anordnung, sondern eher zu der energetisch günstigeren wabenartigen 2-dimensionalen Struktur auf der Oberfläche führen wird.

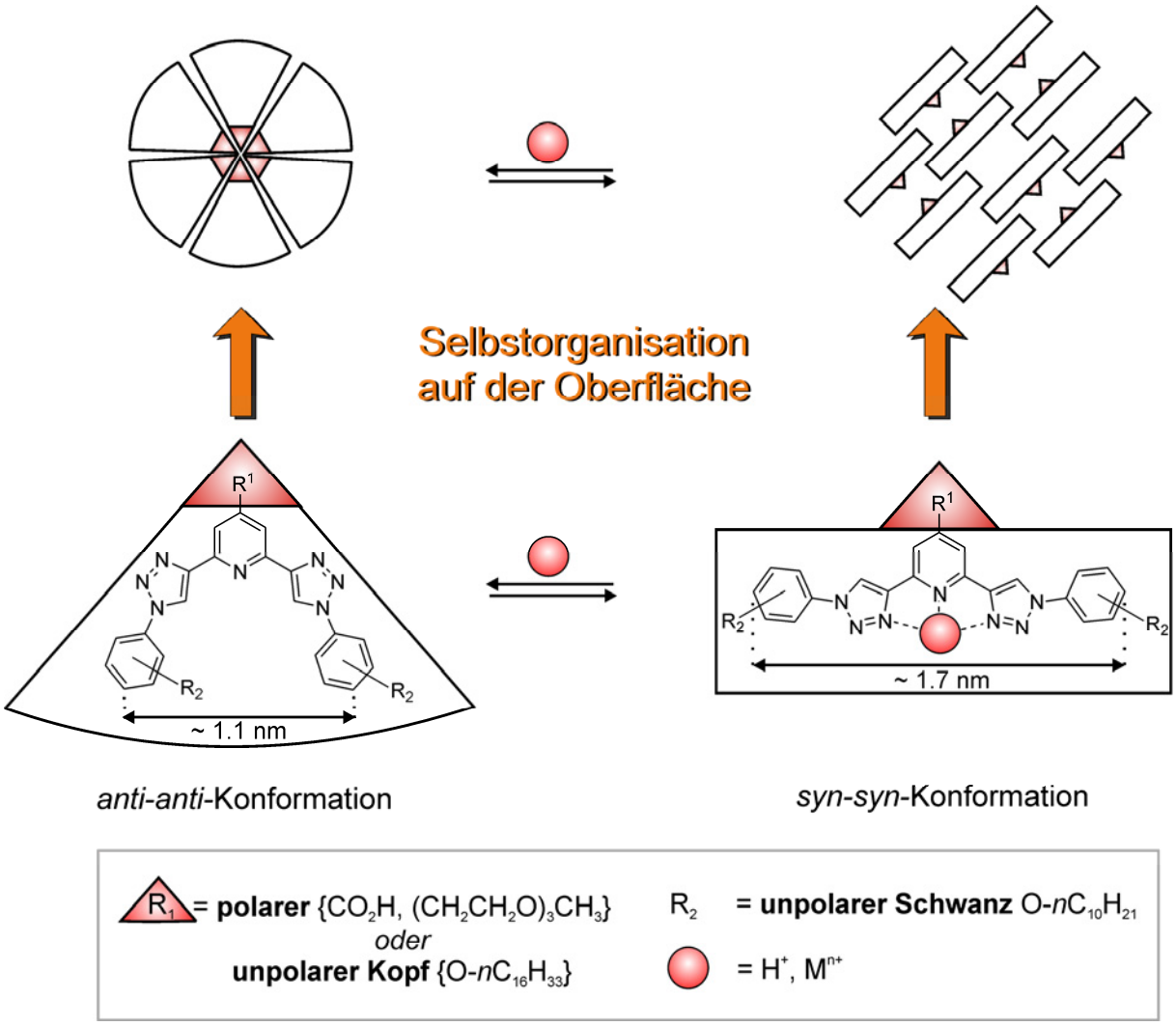


Abbildung 5–5: Die Adsorption verschiedener BTP-Strukturen an der Graphitoberfläche wurde in Abhängigkeit von den Substituenten am BTP-Gerüst untersucht. Von besonderem Interesse war der Einfluss der molekularen Schaltbarkeit von der *anti-anti*-Konformation (linke Seite, scheibenförmig) in die *syn-syn*-Konformation (rechte Seite, Rechteck) auf die Selbstorganisation auf der Oberfläche. Diese sollte stark von der Geometrie und Form der jeweiligen BTP-Verbindung abhängen.

5.2 Retrosynthese

Die in Abbildung 5–6 dargestellten BTP-Strukturen unterschieden sich in den Resten R_1 sowie der Regioisomerie, mit der die Decyloxyketten an den Arylring der BTP-Strukturen gebunden sind. Die BTP-Verbindungen werden auf Basis verschiedener 2,6-Di(ethynyl)isonicotinsäure-Ester sowie regioisomerer 1-Azido-4-(*n*-decyloxy)phenyl-Bausteine über die Klick-Reaktion aufgebaut, diese Bausteine wiederum gehen auf die 2,6-

Dichlorisonicotinsäure (**4**) bzw. regioisomere Nitrophenole zurück. Die BTP-Carbonsäure (R_1 = H) der Abbildung 5–6 wird durch Verseifung des BTP-Esters dargestellt.

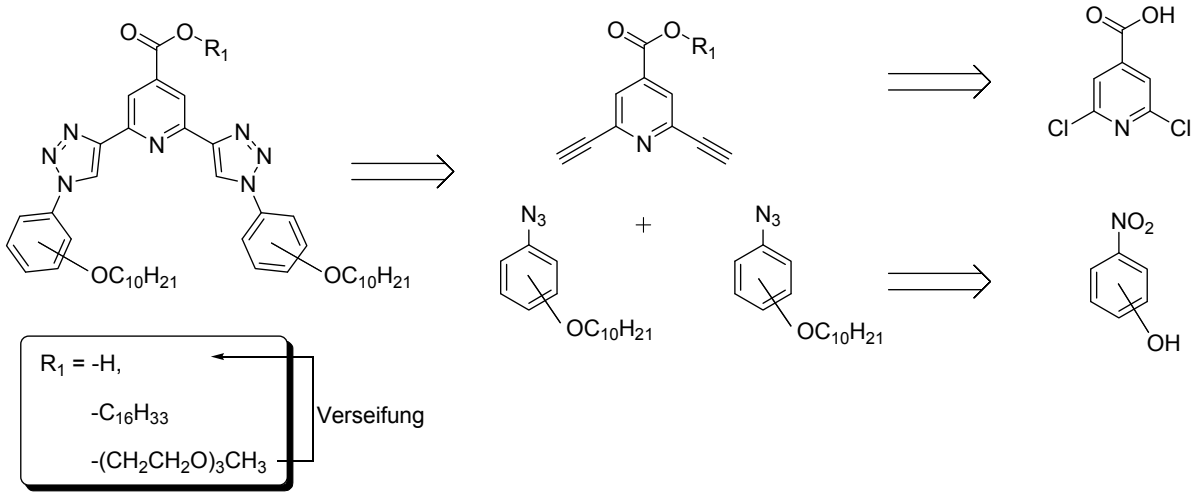


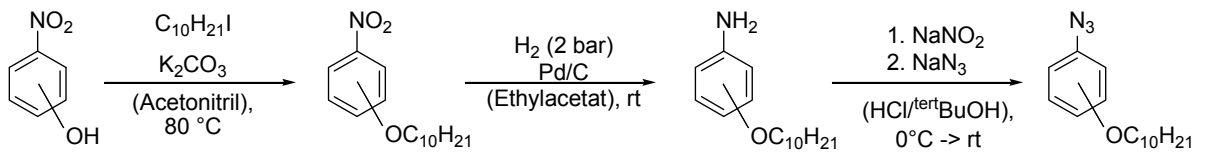
Abbildung 5–6: Retrosynthese der BTP-Strukturen mit verschiedenen Resten R_1 und regioisomer angeknüpften *n*-Alkyloxyseitenketten O-*n*$C_{10}H_{21}$.

5.3 Synthese

5.3.1 Synthese der Arylazide und 2,6-Di(ethynyl)pyridine

Die regioisomeren Arylazide wurden ausgehend von *ortho*-, *meta*- und *para*-Nitrophenol synthetisiert. In einer Ethersynthese nach William wurde Decyliodid unter basischen Bedingungen mit K_2CO_3 in Acetonitril und 18-Krone-6 als Phasentransferkatalysator unter Argonatmosphäre mit den entsprechenden Nitrophenolen umgesetzt (Schema 5–1). Die Nitrophenylether **91**, **94** und **30** wurden in Ausbeuten von 37 - 89% erhalten.

Die Reduktion zu den Anilin-Derivaten **92**, **95** und **31** erfolgte mit Palladium auf Aktivkohle mit einem Wasserstoffdruck von 2 bar in Ausbeuten von über 79%. Die Aniline wurden unter Verwendung der bereits erprobten Diazotierungsreaktion in HCl-saurer Lösung mit $NaNO_2$ und anschließender Zugabe von NaN_3 zu den entsprechenden Arylaziden (**93**, **96** und **28**) in Ausbeuten von 79 - 90% umgesetzt.



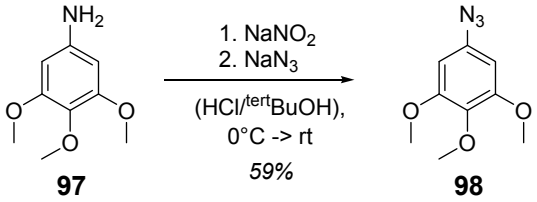
91 *ortho*-Produkt: *79%* **92** *ortho*-Produkt: *88%* **93** *ortho*-Produkt: *90%*

94 *meta*-Produkt: *89%* **95** *meta*-Produkt: *79%* **96** *meta*-Produkt: *79%*

30 *para*-Produkt: *37%* **31** *para*-Produkt: *quant.* **28** *para*-Produkt: *80%*

Schema 5–1: Synthese der Arylazide mit regioisomer angeknüpften Decyloxyseitenketten.

Ausgehend von 1,2,3-Trimethoxyphenyl-5-amin (**97**) wurde ebenfalls mit Hilfe der Diazotierungsreaktion 1,2,3-Trimethoxyphenyl-5-azid (**98**) als gelber Feststoff in 59% Ausbeute dargestellt (Schema 5–2). Dieses Arylazid wurde jedoch aufgrund der später gewonnenen Erkenntnisse nicht weiter zum BTP umgesetzt, da Untersuchungen zum Adsorptionsverhalten auf Graphitoberflächen derartiger BTP-Verbindungen wenig erfolgsversprechend schienen.[11]



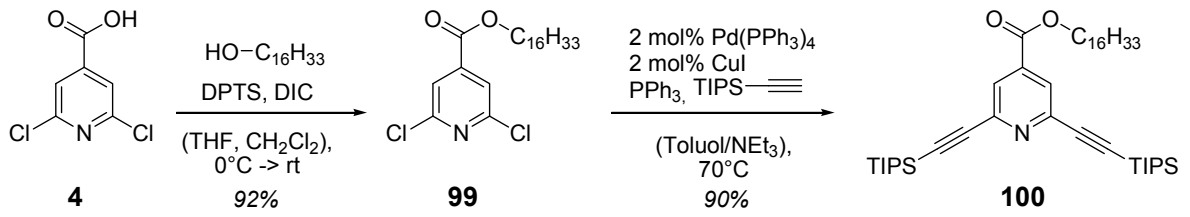
97 **98**

Schema 5–2: Synthese von 1,2,3-Trimethoxyphenyl-5-azid **98**.

Die Synthese der 2,6-Di(ethynyl)pyridin-Derivate, die zu den BTP-Verbindungen der Abbildung 5–6 führen, ist folgend beschrieben.

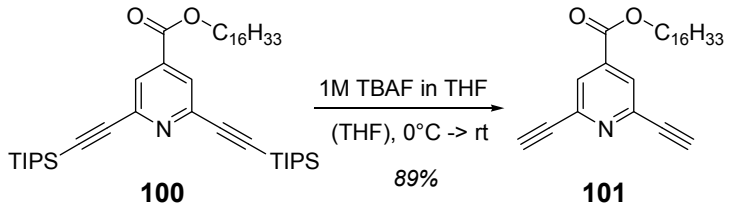
2,6-Di(ethynyl)isonicotinsäure-*n*-hexadecylester **99** wurde ausgehend von 2,6-Dichlorisonicotinsäure **4** mit *n*-Hexadecylalkohol mit den Kupplungsreagenzien *N*,*N*'-Diisopropylcarbodiimid (DIC) und 4-Dimethylaminopyridinium-*p*-toluolsulfonat (DPTS)[31] in einer Ausbeute von 92% verestert (Schema 5–3). Es folgte eine *Sonogashira*-Kupplung zu Verbindung **100** unter Verwendung von $Pd(PPh_3)_4$ als Palladium(0)-Katalysator mit Triisopropylsilyl-Acetylen (TIPS-Acetylen).

[11] Es zeigte sich die Notwendigkeit der Anwesenheit von mehreren langen Alkylketten am BTP-Gerüst für eine attraktive Wechselwirkung mit der HOPG-Oberfläche.



Schema 5–3: Veresterung und *Sonogashira*-Kupplung zum 2,6-Di(ethynyl)pyridin-Derivat.

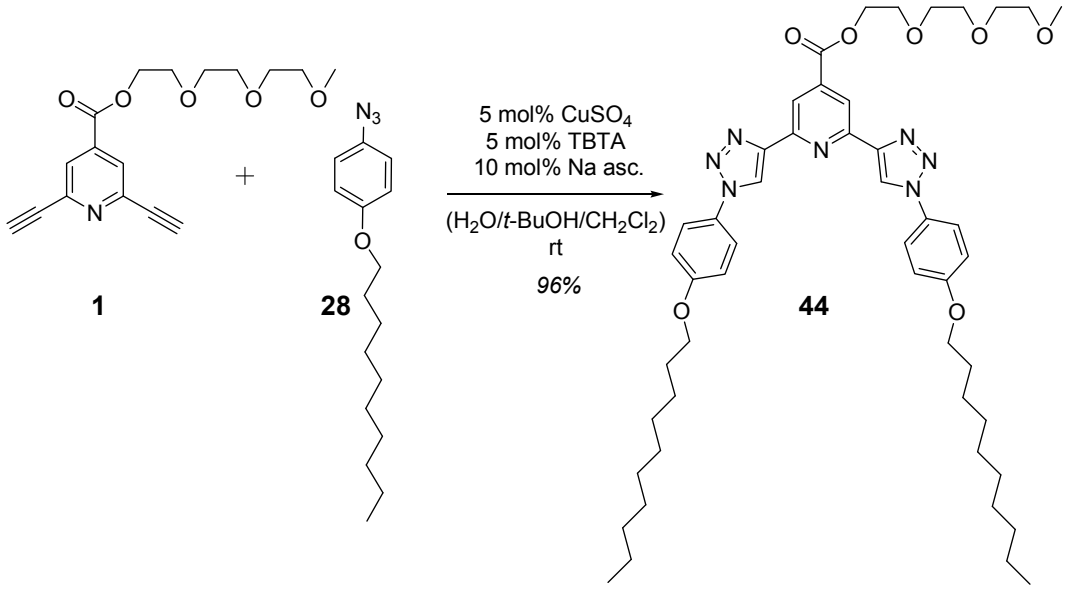
Die TIPS-Schutzgruppen wurden mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) als Fluoridionenquelle abgespalten und der 2,6-Di(ethynyl)isonicotinsäure-*n*-hexadecylester **101** in 89% Ausbeute erhalten (Schema 5–4).



Schema 5–4: Abspaltung der TIPS-Schutzgruppen zu Verbindung **101** mit TBAF.

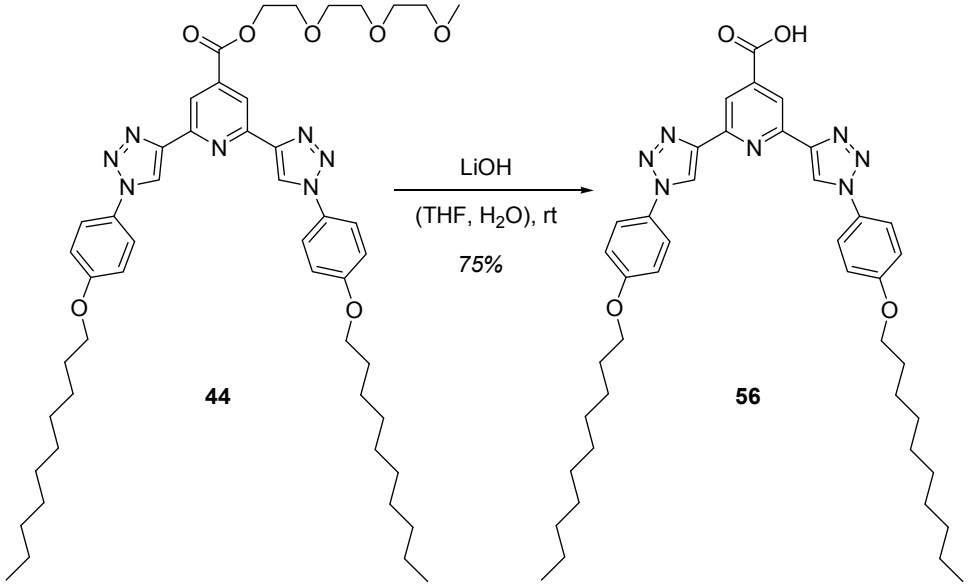
5.3.2 Darstellung der BTP-Verbindungen

Die Synthese der BTP-Verbindung **44** mit einem polaren Kopf und unpolaren Schwanz ist in Schema 5–5 abgebildet und wurde bereits in Kapitel 4.4 beschrieben. Es wurde das bekannte Syntheseprotokoll mit $CuSO_4$, Natriumascorbat und TBTA in dem 2-Phasen-System aus wässrigem *tert*-Butanol und Dichlormethan verwendet.



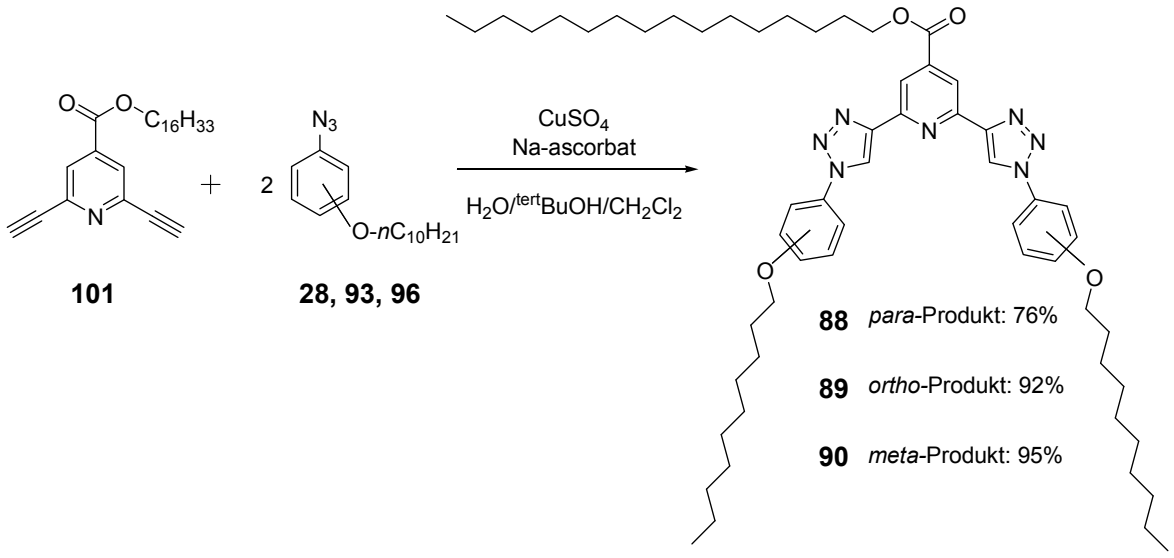
Schema 5–5: Klick-Reaktion zu der BTP-Verbindung **44** unter Verwendung des entwickelten Klick-Reaktions-Protokolls.

Die Verseifung zur amphiphilen BTP-Struktur **56** erfolgte mit LiOH in 75% Ausbeute (Schema 5–6).



Schema 5–6: Postfunktionalisierung in Form einer Verseifungsreaktion zur BTP-Carboxylsäure **56**.

Die mit unpolaren Alkylketten versehenen BTP-Verbindungen **88** - **90** wurden über die Klick-Reaktion in guten Ausbeuten erhalten. Auch hier wurde das erarbeitete Klick-Reaktionsprotokoll eingesetzt, jedoch wurde auf den Zusatz des TBTA-Liganden verzichtet, da dessen Abtrennung vom Produkt möglicherweise sehr aufwendig gewesen wäre (Schema 5–7).



Schema 5–7: Ligandenfreie Klick-Reaktion von stark unpolaren Substraten.

Auch ohne den TBTA-Liganden lieferte die Klick-Reaktion die BTP-Produkte in guten Ausbeuten. Die starke Unpolarität sowie die Regioisomerie mit der die Decyloxyseitenketten an das BTP-Gerüst angeknüpft sind, haben keinen negativen Einfluss auf die Effizienz der Klick-Reaktion. Dies ist insofern bemerkenswert, als die katalytisch aktiven Spezies vor allem in der wässrigen Reaktionsphase vorliegen sollten, während die Startmaterialien und das monogekuppelte Zwischenprodukt fast ausschließlich in der CH_2Cl_2-Phase gelöst sein sollten und zudem kein reaktionsbeschleunigender Ligand vorliegt.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum der BTP-Struktur **88** ist in Abbildung 5–7 dargestellt und verdeutlicht die hohe Reinheit mit der die Verbindung dargestellt werden konnte. Die Triazol-Protonen *1* erfahren die größte Tieffeldverschiebung bei 8.54 ppm, die Pyridinprotonen erscheinen bei 8.44 ppm. Zu erkennen sind die nicht mehr in der Feinstruktur aufgelösten Signale, die für eine bereits beginnende Aggregation bei der Konzentration von 70 mg/1 mL ($CDCl_3$) sprechen. Das Verhältnis der Integrale der Phenylprotonen zu den Methylgruppen der Alkylkettenenden von 4 zu 9 belegt eine vollständige Umsetzung zu BTP-**88**.

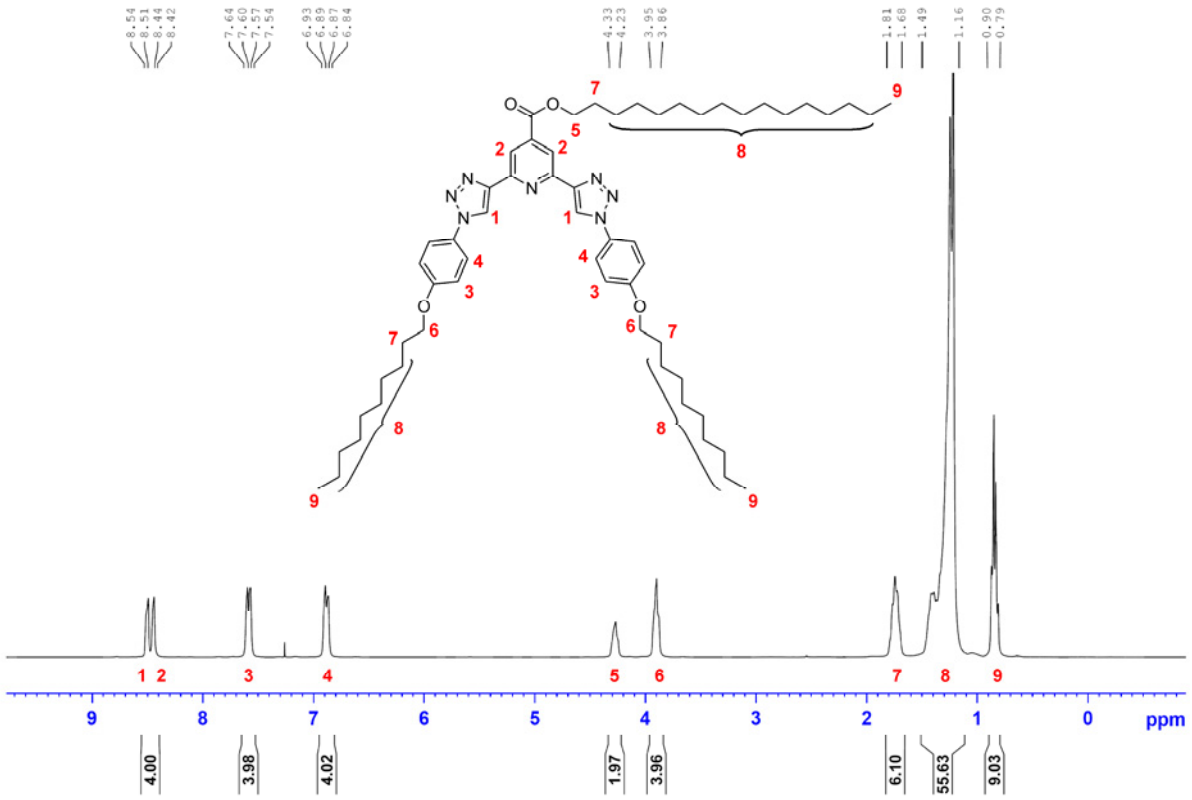


Abbildung 5–7: ^{1}H-NMR-Spektrum der BTP-Verbindung **88** in $CDCl_3$ bei 27 °C.

5.4 Adsorptionsverhalten auf Graphit

Es wurde die 2-dimensionale Selbstorganisation durch Adsorption von BTP-Verbindungen auf HOPG-Oberflächen in der Flüssig-Fest-Phase in Abhängigkeit von der Art der Substituenten an den BTP-Strukturen untersucht. Erste Studien zeigten, dass die Physisorption des planaren BTP-Gerüsts auf der HOPG-Oberfläche zu schwach ist, um geordnete Schichten zu bilden. Die in Kapitel 4 beschriebenen BTPs mit Oligo(ethylenglycol)-Seitenketten am zentralen Pyridinring zeigten keinerlei wirkungsvolle Physisorption an der Graphitoberfläche, die zu der Ausbildung von geordneten Oberflächenstrukturen geführt hätten. Leider erfolgte auch bei dem Chromophordimer **54**, in dem zwei Porphyrinringe über eine BTP-Einheit in einer pinzettenartigen Struktur miteinander verlinkt sind, keine Selbstorganisation zu geordneten Schichten auf der HOPG-Oberfläche. Die Vermessung dieser Porphyrin-Pinzetten wäre von besonderem Interesse gewesen, da mit der Möglichkeit der molekularen Schaltbarkeit eine starke Geometrieänderung des makromolekularen Chromophors verbunden sein sollte (Abbildung 5–8). Diese gravierende Geometrieänderung hätte eine mit der STM leicht visualisierbare Umorganisation der an der Graphitoberfläche adsorbierten BTP-Moleküle nach sich ziehen müssen.

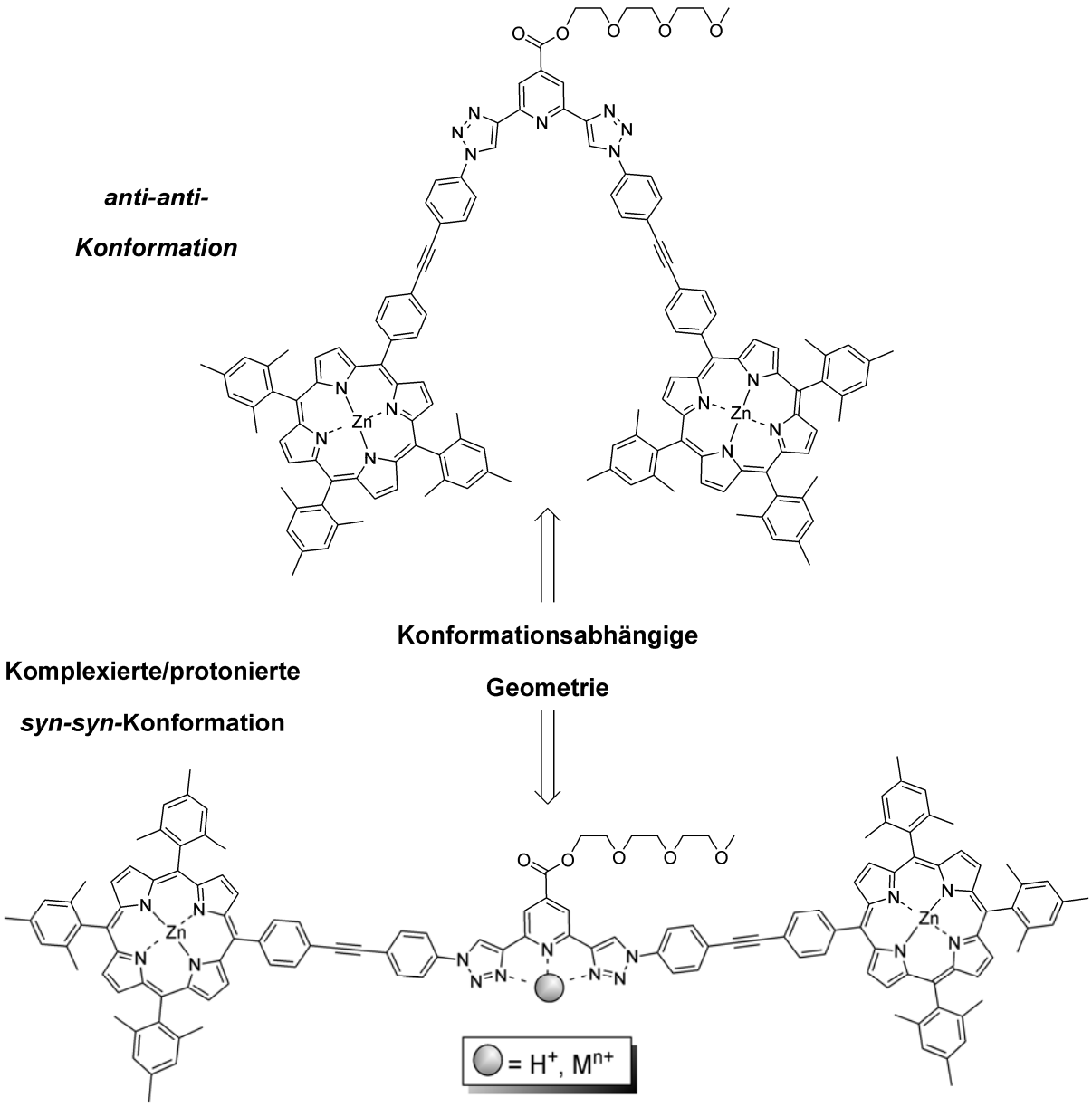


Abbildung 5–8: Mit dem konformationellen Schalten der Porphyrin-Pinzetten **54** auf BTP-Basis geht eine starke Geometrieänderung einher.

Ebenso stellte sich heraus, dass unter den verwendeten Messbedingungen keine der BTP-Verbindungen **44**, **56** bzw. **88** der Abbildung 5–3, die nur zwei unpolare Decyloxy-Seitenketten besitzen, Wechselwirkungen mit der Graphitoberfläche zeigten, die zu der Ausbildung von geordneten Monolagen geführt hätte. Damit ist leider auch kein Vergleich des Adsorptionsverhaltens der BTP-Strukturen an der Graphitoberfläche in Abhängigkeit von der Polarität der Substituenten R_1 untersuchbar.

Es zeigte sich, dass mindestens drei lange Alkylketten mit einer Anzahl von mehr als 10 C-Atomen an das BTP-Gerüst geknüpft sein müssen, um eine geordnete Schichtbildung zu

ermöglichen. Dies lässt sich damit erklären, dass die Stärke der Physisorption der BTP-Verbindungen erst ab einer gewissen Anzahl sowie Länge der angeknüpften Alkylketten groß genug ist für die Ausbildung von geordneten Schichten auf der Graphit-Oberfläche.

Für die Vermessung wurden 1-Phenyloktan-Lösungen der BTP-Strukturen **88**, **89** bzw. **90** (Abbildung 5–4) mit regioisomer angeknüpften linearen Decyloxyseitenketten auf die HOPG-Oberfläche aufgebracht (bei neutralem pH-Wert). Je nach Substitutionsmuster führte dies zu unterschiedlichen Resultaten bei der Ausbildung von adsorbierten Schichten an der Flüssig-Fest-Grenzfläche, die nun folgend diskutiert werden. BTP-**89** mit *ortho* angeknüpften Decyloxyseitenketten bildete große 2-dimensionale Monoschichten mit einem Schachbrettähnlichen 2-D-Motiv aus (Abbildung 5–9 a)). Die hochaufgelöste STM-Abbildung ist in (b) dargestellt und ermöglicht die Darstellung der einzelnen Molekülelemente. Durch den Resonanztunneleffekt zwischen dem Ferminiveau des HOPG und der Grenzorbitale der adsorbierten Moleküle[32] erscheinen die Molekülbausteine mit konjugiertem Charakter heller als die restlichen Funktionalitäten wie beispielsweise die Alkylseitenketten. In guter Übereinstimmung zu dem Bild der hochaufgelösten STM-Abbildung b) lässt sich das Packungsmodel c) entwerfen, in dem alle BTP-Strukturen in der *anti-anti*-Konformation vorliegen. Bei der Entstehung der adsorbierten Monoschichten findet ein stetiger Prozess der Adsorption und Desorption statt, der dazu führt, dass sich letztlich die unter diesen Bedingungen thermodynamisch stabilste Schicht ausbildet, in der die BTP-Gerüste die günstigste Anordnung zueinander besitzen. Daher befinden sich die BTP-Moleküle selbst auch in der thermodynamisch stabilsten Geometrie, die hier an der Flüssig-Fest-Grenzfläche als die *anti-anti*-Konformation identifiziert wurde. Die genauere Betrachtung der Abbildung 5–9 c) macht deutlich, dass die BTP-Moleküle **89** vier verschiedene Anordnungen auf der HOPG-Oberfläche einnehmen. Es liegen zwei Enantiomerenpaare von adsorbierten BTP-Molekülen vor, die durch die Adsorption auf der Graphitoberfläche in ihrer Rotation entlang der Phenyl-Triazol-C-N-Bindung restriktiert sind. Die unterschiedliche Orientierung der Alkoxyarylringe resultiert aus der Molekül-Molekül und der Molekül-Substrat-Wechselwirkung. Bemerkenswerterweise ist bei der Hälfte der adsorbierten BTP-Strukturen eine der drei Alkylseitenketten nicht auf der Oberfläche adsorbiert, sondern zeigt in die überstehende Lösung. Dieser Effekt ist in der Literatur auch für andere Systeme mit Alkyloxyseitenketten beschrieben.[33-35] Die Einheitszelle auf der Oberfläche besteht aus acht BTP- Molekülen **89**.

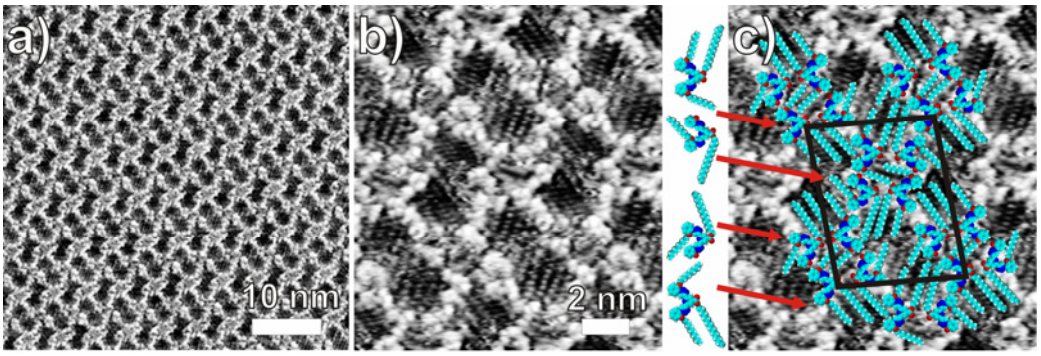


Abbildung 5–9: a) STM-Abbildung der BTP-Verbindung **89** die durch Selbstorganisation eine Monoschicht mit schachbrettartigem Muster auf der HOPG-Oberfläche ausgebildet hat. b) hochaufgelöste STM-Abbildung der Monoschicht. Die BTP-Verbindungen **89** sind so angeordnet, dass sie Poren bilden. Diese sind mit zueinander parallel angeordneten Alkylketten aufgefüllt. c) Einheitszelle mit der abgebildeten Packung der BTP-Verbindungen, die in der hufeisenförmigen *anti-anti*-Konformation vorliegen (a = 5.4 ± 0.1 nm, b = 6.7 ± 0.1 nm, γ = 83 ± 1 °, A/mol = 4.45 ± 0.2 nm²). Vermessungsparameter: a) angelegte Spannung U_t = 800 mV, durchschnittlicher Tunnelstrom I_t = 8 pA. b) U_t = 700 mV, I_t = 10 pA.

Beachtlich ist die Entstehung großer Domänen von hoher Regelmäßigkeit mit Abmessungen von mehreren hundert Nanometern wie Abbildung 5–10 erkennen lässt.

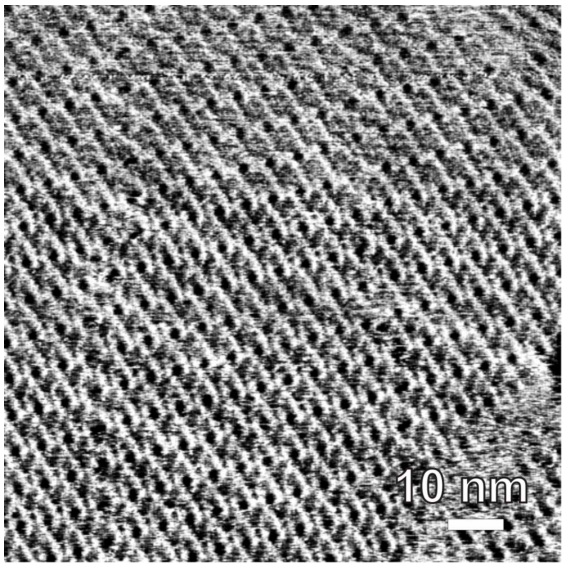


Abbildung 5–10: Größerer Ausschnitt einer STM-Abbildung (100×100nm²) der adsorbierten Monoschichten der BTP-Verbindung **89**.

Im Gegensatz zu der hohen Gleichmäßigkeit mit der die Adsorption der BTP-Verbindung **89** auf der Graphitoberfläche erfolgt, konnten keine geordnet adsorbierten Schichten der regioisomeren BTP-Verbindung **88** erhalten werden, die über *para*-angeknüpfte Decyloxyalkylketten verfügt. Da die Triebkraft der Physisorption dieselbe sein sollte wie bei

BTP-**89** aufgrund derselben Kettenlänge, kann nur die Regioisomerie ausschlaggebend sein für die ausbleibende Schichtausbildung. Bei BTP-Verbindung **88** scheint das Kriterium der Kommensurabilität nicht (ausreichend) erfüllt zu werden, um geordnete Schichten auszubilden.[25] D.h. bei *para*-Anknüpfung an das gewinkelte BTP-Gerüst sind die linearen Alkylketten nicht in der Lage, eine Adsorptionsgeometrie einzunehmen, die mit der HOPG-Unterlage "deckungsgleich" ist.

Die BTP-Struktur **90**, die über *meta*-angeknüpfte Decyloxyseitenketten verfügt, wiederum bildete geordnete adsorbierte Monoschichten aus wie die Abbildung 5–11 darstellt. Im Gegensatz zu der schachbrettartigen Strukturierung in Abbildung 5–9 der BTP-**89**-Monolagen, liegt bei BTP-**90** ein lamellenartiges Geflecht der adsorbierten Schicht vor (Abbildung 5–11, a)).

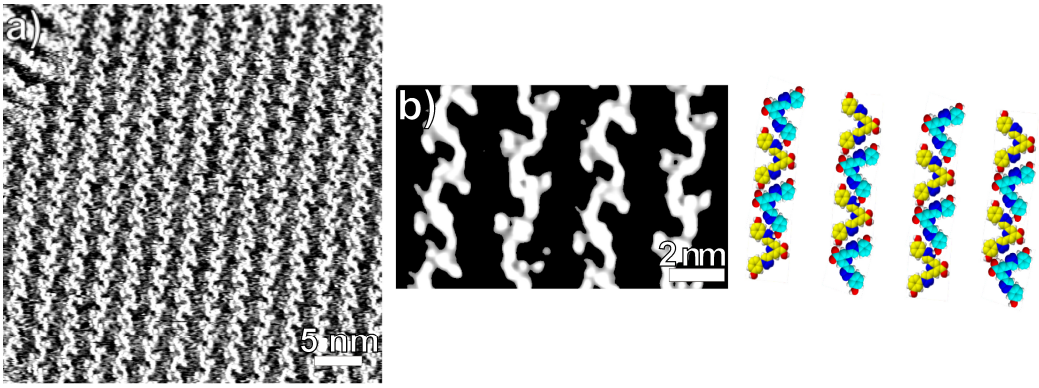


Abbildung 5–11: a) STM-Abbildung der BTP-Verbindung **90** die durch Selbstorganisation eine Monoschicht mit lamellarem Muster auf der HOPG-Oberfläche ausgebildet hat. b) Vergrößerung der Monoschicht und Modell der Abbildung der BTP-Strukturen in der hufeisenförmigen Konformation. Die Ordnung der Alkylketten auf der Oberfläche ist nicht erkennbar. Vermessungsparameter: angelegte Spannung $U_t = 800$ mV, durchschnittlicher Tunnelstrom $I_t = 8$ pA.

Aufgrund der geringen Periodizität der Anordnung kann jedoch keine hochaufgelöste STM-Abbildung erhalten werden. Daher lässt sich die Anordnung der BTP-Strukturen, wie in Abbildung 5–11 b) in einem vergrößerten Ausschnitt dargestellt, nur abschätzen. Darin liegen Reihen von zueinander entgegengesetzt ausgerichteten BTP-Strukturen vor. Über die räumliche Anordnung der Alkylseitenketten lässt sich keine definitive Aussage treffen.

5.5 Schalten auf Oberflächen

In den hier vorgestellten Untersuchungen konnte erstmalig mit der Rastertunnel-Mikroskopie die konformationelle Schaltbarkeit von einzelnen Molekülen und deren Änderung der 2-

dimensionalen Schichtanordnung auf Oberflächen bzw. der Flüssig-Fest-Grenzfläche visualisiert und mitverfolgt werden. Das konformationelle Schalten von der hufeisenförmigen *anti-anti*-Konformation (**89**) in die gestreckte *syn-syn*-Konformation (**89-*syn***) erfolgte hierbei durch Protonierung der BTP-Verbindung **89** oder deren Koordination an Übergangsmetallionen.

Um die Konformation durch Protonierung zu schalten, wurde eine kleine Menge Trifluoressigsäure (TFA) in 1-Phenyloktan-Lösung auf die adsorbierte Monoschicht gegeben (Abbildung 5–9). Hierbei war eine starke Änderung der Strukturierung der an der Oberfläche adsorbierten BTP-Schicht zu beobachten. Abbildung 5–12 zeigt die physisorbierte Monoschicht, die durch die Einwirkung der TFA nach der Umstrukturierung ausgebildet worden ist. Die 2D-Architektur hat sich drastisch von der schachbrettartigen Strukturierung der Abbildung 5–9 hin zu der lamellenartigen Anordnung der Abbildung 5–12 verändert.

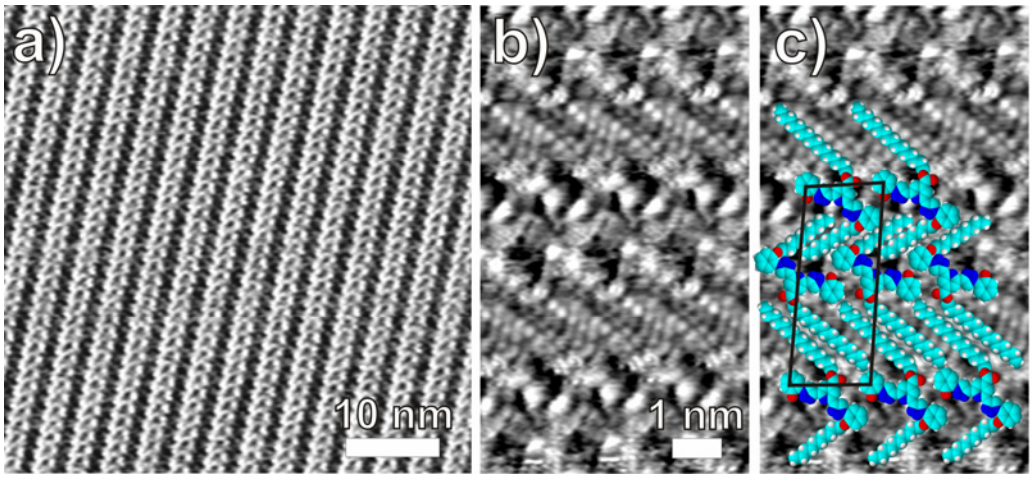


Abbildung 5–12: a) Die STM-Abbildung zeigt eine lamellare Struktur der BTP Moleküle **89-*syn***, die nach der Zugabe von Trifluoressigsäure in der gestreckten Konformation auf der HOPG-Oberfläche adsorbiert sind. b) hochaufgelöste STM-Abbildung der lamellaren Monoschicht. Die protonierten BTP-Verbindungen sind so angeordnet, dass die Alkylketten parallel zueinander aufgereiht sind. c) Die Einheitszelle mit den abgebildeten BTP-Strukturen spiegelt die gestreckte protonierte BTP-Konformation **89-*syn*** wieder ($a = 1.6 \pm 0.1$ nm, $b = 4.0 \pm 0.1$ nm, $\gamma = 97 \pm 1$ °, A/mol = 3.05 ± 0.2 nm²). Vermessungsparameter: a) $U_t = 550$ mV, $I_t = 5$ pA; b) $U_t = 550$ mV, $I_t = 5$ pA.

Das hochaufgelöste STM-Bild c) der Abbildung 5–12 legt das Vorliegen einer protonierten, gestreckten *syn-syn*-Konformation der BTP-Struktur **89-*syn*** nahe. Die lamellare Oberflächenstruktur besteht aus gestreckt vorliegenden BTP-Verbindungen die in Reihe zueinander angeordnet sind. Hierbei sind die Alkylketten parallel zueinander ausgerichtet und ermöglichen so eine effektive Wechselwirkung. In der lamellaren Schicht ist im Gegensatz zu

der schachbrettartigen Anordnung bei allen protonierten BTP-Verbindungen eine der Alkoxyseitenketten nicht auf der Oberfläche adsorbiert, sondern von der Oberfläche wegstehend in der Lösung befindlich. Die lamellare Struktur erstreckt sich in regelmäßiger Anordnung über Hunderte von Nanometern über die Graphitoberfläche (Abbildung 5–13). Keine Domäne der zuvor beschriebenen schachbrettartigen Oberflächenanordnung konnte mehr aufgefunden werden.

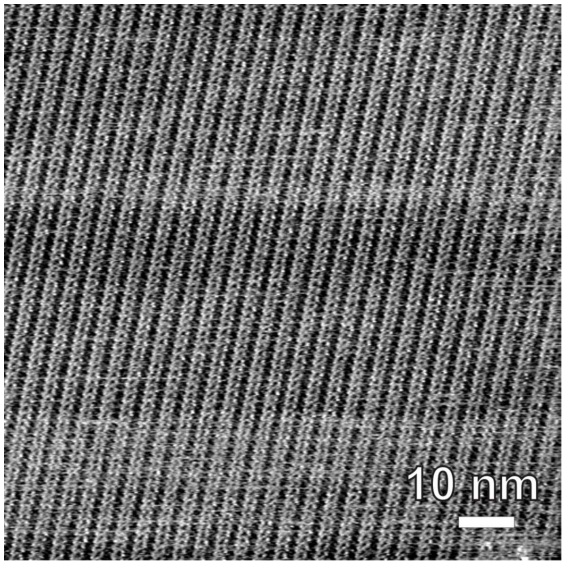


Abbildung 5–13: Großdimensionale STM-Abbildung (100×100nm²) der aus einer TFA-sauren Lösung adsorbierten Monoschicht der BTP-Verbindung **89-*syn***.

Ebenso bemerkenswert ist die mit der Protonierung einhergehende drastische Änderung der Einheitszelle, die sich in der veränderten Symmetrie und der Verringerung der Anzahl der pro Einheitszelle vorliegenden BTP-Moleküle von acht auf zwei äußert. In der lamellaren Phase wird weniger Platz pro Molekül auf der Graphitoberfläche eingenommen. Bedingt durch die verringerte Anzahl an Alkylketten, die auf der Oberfläche adsorbiert sind, sowie der erhöhten Packungsdichte (parallel *versus* wabenförmig), werden statt der zuvor 4.5 nm^2 nur noch 3.1 nm^2 Graphitoberfläche von jedem Molekül bedeckt.

Die Umstrukturierung der 2D-Anordnung auf der Oberfläche erfolgt sehr schnell innerhalb weniger Minuten und die Anfangs- und Endpunkte der Umorganisation können mit der STM-Technik visualisiert werden. Nicht jedoch visualisiert werden kann der Vorgang des konformationellen Schaltens einhergehend mit Umstrukturierung der adsorbierten Schicht in Echtzeit. Abbildung 5–14 zeigt den zeitlichen Verlauf der Änderung der Schichtbeschaffenheit auf der Oberfläche. Die schachbrettartige Struktur löst sich

augenblicklich mit der Zugabe der TFA (t = 0) auf und eine Oberflächenstrukturierung (und damit der Umorganisationsvorgang) ist nicht mehr zu erkennen.

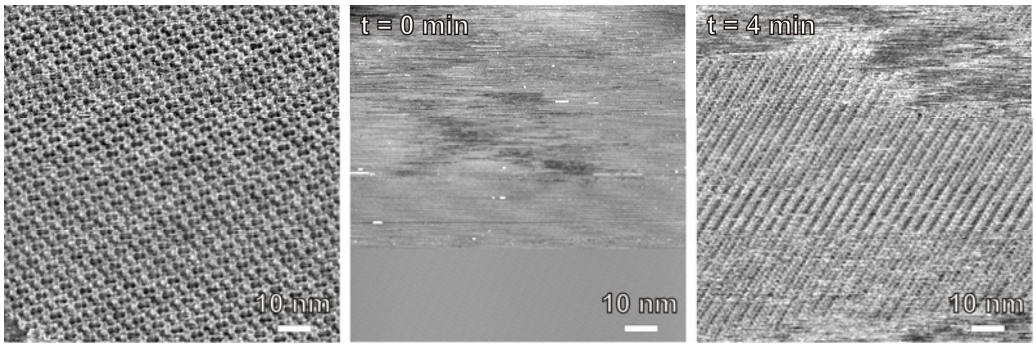


Abbildung 5–14: STM-Abbildungen der Umorganisation der BTP-Verbindung **89** zu **89-*syn*** nach Zugabe von Trifluoressigsäure innerhalb eines Zeitrahmens von 4 Min. Die Protonierung hat eine molekulare Konformationsänderung zur Folge, die eine Umorganisation der Schicht von einem schachbrettartigen Muster zu der lamellaren Anordnung nach sich zieht. In den unaufgelösten Bereichen findet gerade die Umorganisation statt, auch können mobile Lösungsmittelmoleküle die Auflösung verschlechtern.

Das verschwommene Bild lässt sich mit der schnellen Umorganisation der BTP-Moleküle sowie der Mobilität von Lösungsmittelmolekülen erklären. Da diese Prozesse sehr dynamisch sind, kann ein Bild mit der vergleichbar trägen STM-Technik nicht mehr erhalten/zeitlich aufgelöst werden. Nach 4 Minuten haben sich bereits weite Bereich umorganisiert und die zum Teil ausgebildete lamellare Oberflächenstruktur ist deutlich sichtbar (Abbildung 5–14, rechts).

Das konformationelle Schalten auf der Oberfläche wurde nicht nur mit dem pH-Wert als externen Stimulus untersucht, sondern auch der Einfluss der Metallionenkomplexierung wurde ermittelt. Ausgegangen wurde dabei von den Ergebnissen der Komplexbildung in Lösung, bei denen die Komplexe **84** Fe(BTP-**47**)$_2^{2+}$ sowie **87** Eu(BTP-**45**)$_3^{3+}$ erhalten wurden (Kapitel 4.6).[36] Für das Schalten auf der Oberfläche sollten Metallionen wie Kupfer(I) eingesetzt werden, da bekannt ist, dass diese in Lösung und im Festkörper trigonal planare (oder tetraedrische)[37] Komplexe bilden und durch die planare Geometrie auf der Oberfläche adsorbiert bleiben können. Hierbei wurde angenommen, dass jedes Cu^+-Ion nur mit einem BTP-Liganden wechselwirkt, während das Gegenion nur schwach assoziiert sein würde. Es wurde das Einwirken einer Kupfer(I)-Lösung mit $Cu(CH_3CN)_4PF_6$ als Kupfer(I)-Quelle auf das Packungsverhalten der BTP-Verbindung **89** untersucht. Bemerkenswerter Weise wurde die gleiche lamellare regelmäßige Oberflächenstruktur gebildet, die durch Protonierung der BTP-Struktur **89** entsteht. Das hochaufgelöste STM-Bild (Abbildung 5–15, b)) zeigt deutlich,

dass in der lamellaren Monoschicht koordinativ gestreckte *syn-syn*-Konformationen vorliegen und die BTP-Verbindungen so angeordnet sind, dass auch hier die Alkylketten parallel zueinander aufgereiht sind. Sogar die Einheitszelle ist identisch mit der durch Protonierung erhaltenen Oberflächenstruktur. Erklären läst sich dieses Ergebnis mit den unabhängig vom Schaltstimulus (pH *versus* Metallion) gleich gebliebenen Moleküldimensionen, die eine (nahezu) unveränderte Substrat-Oberfläche sowie Substrat-Substrat-Wechselwirkung zur Folge hat. Auffällig sind helle Punkte in der hochaufgelösten STM-Abbildung der lamellaren Monoschicht, die die Metallzentren mit höherer Elektronendichte darstellen.[38,39] Sehr wahrscheinlich verbleiben die Hexafluorophosphationen als Gegenionen in Lösung und sind nur schwach mit den Kupfer(I)-Zentren assoziiert.

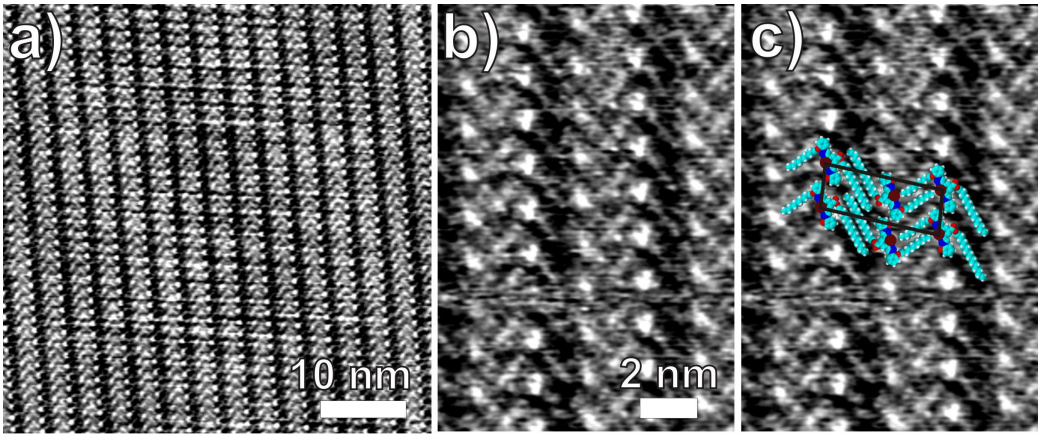


Abbildung 5–15: a) Die STM-Abbildung zeigt eine lamellare Schichtanordnung der BTP **89-*syn*** Moleküle, die durch die Koordination an Cu(I)-Ionen in der gestreckten Konformation auf der HOPG-Oberfläche adsorbiert sind. b) hochaufgelöste STM-Abbildung der lamellaren Monoschicht. Die protonierten BTP-Verbindungen sind so angeordnet, dass die Alkylketten parallel zueinander aufgereiht sind, helle Punkte stellen Metallionen dar. c) Einheitszelle bestehend aus koordinativ gestreckten BTP-Strukturen; Gegenionen sind weggelassen ($a = 1.6 \pm 0.1$ nm, $b = 4.0 \pm 0.1$ nm, $\gamma = 98 \pm 1$ °, A/mol = 3.05 ± 0.2 nm²). Vermessungsparameter: a, b) U_t=300mV, I_t=10pA.

Die aus den Cu(I)-BTP-**89**-Adukten gebildeten regelmäßigen Oberflächenschichten besitzen Abmessungen von mehreren hundert Nanometern auf der Graphitoberfläche (Abbildung 5–16).

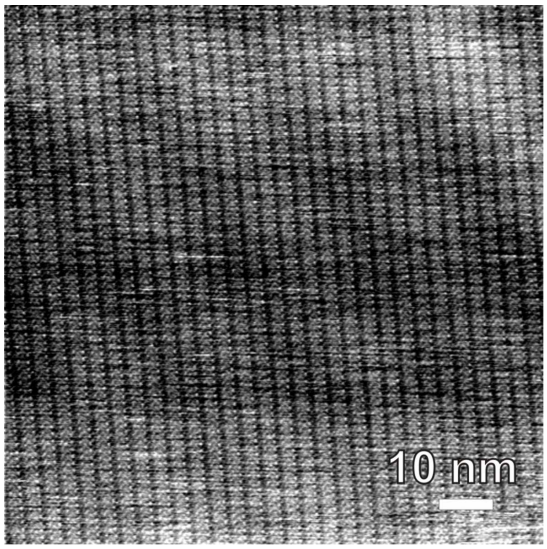


Abbildung 5–16: 100×100nm² STM-Oberflächenabbildung die die Anordnung von adsorbierten Cu(BTP-**89**)$^+$ Adukt- Monoschichten zeigt.

Sehr wahrscheinlich findet das durch Protonen oder Kupfer(I)-Ionen bewirkte konformationelle Schalten der BTP-Strukturen nicht auf der Oberfläche, sondern nach einem Desorptionsprozess in der über der Monolage befindlichen Lösung statt. Aus der Lösung folgt die Readsorption an die Graphitoberfläche, nun jedoch aufgrund der veränderten molekularen Geometrie (und Polarität) in einer entsprechend anderen Oberflächenstruktur.

5.5.1 Visualisierung der Umorganisation auf der HOPG-Oberfläche

Aufbauend auf den gewonnen Erkenntnissen der Oberflächenadsorption der BTP-Verbindung **89**, die drei Alkylketten am BTP-Gerüst trägt, zwei davon in *ortho*-Stellung an den Arylringen, wurden im Rahmen der Doktorarbeit von *El Malah*[12] weitere ähnliche BTP-Verbindungen synthetisiert und in einer Kooperationsarbeit mit *Luc Piot* der Arbeitsgruppe *Samorì* weitere Untersuchungen durchgeführt. Es wurde eine BTP-Verbindung **103** synthetisiert und vermessen, die die gleiche *ortho*-Konnektivität, jedoch statt der C_{10}-Alkylketten längere C_{18}-Alkylketten besitzt (Abbildung 5–17).

[12] Synthese siehe Dissertationsarbeit von *El Malah*[46] sowie *Piot* et al.[40]

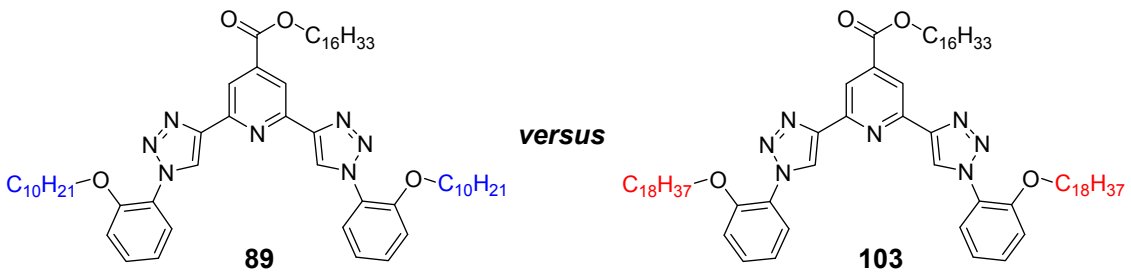


Abbildung 5–17: Die zwei BTP-Strukturen **89** und **103** für die Untersuchung der Adsorption auf der HOPG-Oberfläche mit unterschiedlich langen Alkylketten an den Arylringen (farbig). Die gebildeten Schichten der linken BTP-Verbindung **89** sind in Abbildung 5–9 und Abbildung 5–10 dargestellt. Die Oberflächenmuster des BTPs **103** werden folgend beschrieben.

Die Vermessung der Adsorbtion der BTP-Verbindung **103** an der HOPG-Oberfläche erfolgte wie oben beschrieben aus einer 1-Phenyloktan-Lösung. Trotz der nur sehr geringen strukturellen Änderung –die Alkylketten wurden von 10 C-Atomen auf 18 verlängert– entstanden nicht mehr lamellare Strukturen auf der Oberfläche, sondern es wurden rosettenförmige Monolagen gebildet (Abbildung 5–18; a)). Die hochaufgelöste STM-Abbildung b) lässt erkennen, dass jede rosettenförmige Struktur auf der Oberfläche aus drei BTP-Verbindungen **103** besteht. Die Alkylketten der BTP-Verbindungen zeigen hierbei vom Zentrum der Rosette weg in die Umgebung und erlauben über die Wechselwirkung mit den Alkylketten benachbarter BTP-Strukturen die Stabilisierung der Oberflächenschichtstruktur. Die Abbildung 5–18; c) zeigt eindeutig in Übereinstimmung mit den bisherigen Ergebnissen das Vorliegen einer *anti-anti*-Konformation des BTPs **103** auf der HOPG-Oberfläche.

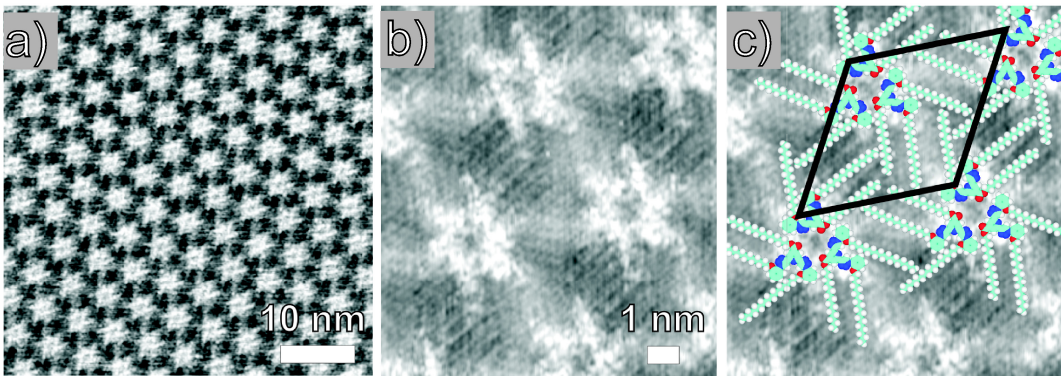


Abbildung 5–18: a) STM-Abbildung der BTP-Verbindung **103** die durch Selbstorganisation eine Monoschicht mit rosettenartigem Muster auf der HOPG-Oberfläche ausgebildet hat. b) hochaufgelöste STM-Abbildung der Monoschicht. c) Einheitszelle mit der abgebildeten Packung der BTP-Verbindungen, die in der hufeisenförmigen Konformation vorliegen. Die Rosette besteht aus drei BTP-Verbindungen **103**. (a = 5.4 ± 0.1 nm, b = 6.7 ± 0.1 nm, γ = 83 ± 1 °, A/mol = 4.45 ± 0.2 nm²). Vermessungsparameter: a) angelegte Spannung U_t = 800 mV, durchschnittlicher Tunnelstrom I_t = 8 pA. b) U_t = 700 mV, I_t = 10 pA.

Auch die BTP-Verbindung **103** lässt sich durch Protonierung in die *syn-syn*-Konformation **103-*syn*** schalten. Die veränderte molekulare Geometrie hat einen Wandel der über die Selbstorganisation entstandenen Packung der Monoschicht auf der Graphitoberfläche zur Folge. Dieser vollzieht sich von der rosettenförmigen (Abbildung 5–18) zu einer tetragonalen Struktur, dargestellt in Abbildung 5–19. Auch hier erfolgt der molekulare Schaltvorgang in Übereinstimmung der Protonierung von BTP-**89** wahrscheinlich nach Desorption von der Graphitoberfläche in die darüber befindlichen Lösung, der Protonierung und anschließender Readsorption an die Graphitoberfläche. Die hochaufgelösten STM-Abbildungen b) und c) zeigen die in Folge der Protonierung vorliegende *syn-syn*-Konformation der BTP-Verbindung **103-*syn***. Ähnlich wie bei der BTP-Verbindung **89-*syn*** (Abbildung 5–12) sind einige Alkylketten benachbarter BTP-Verbindungen parallel zueinander angeordnet für eine bestmögliche intermolekulare Van-der-Waals-Wechselwirkung.

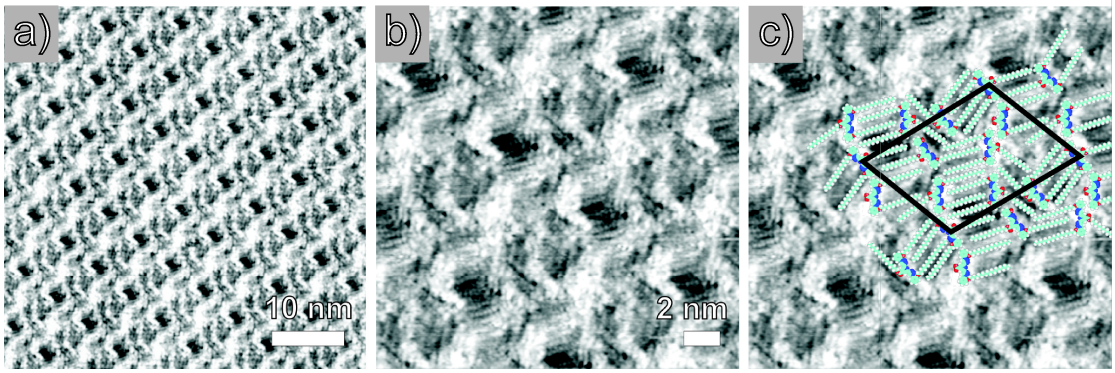


Abbildung 5–19: a) Die STM-Abbildung zeigt eine tetragonale Schichtstruktur der BTP-**103-*syn*** Moleküle, die nach der Zugabe von Trifluoressigsäure in der gestreckten Konformation auf der HOPG-Oberfläche adsorbiert sind. b) hochaufgelöste STM-Abbildung der Monoschicht. c) Die Einheitszelle mit den abgebildeten BTP-Strukturen spiegelt die gestreckte protonierte BTP-Konformation wieder ($a = 1.6 \pm 0.1$ nm, $b = 4.0 \pm 0.1$ nm, $\gamma = 97 \pm 1$ °, A/mol = 3.05 ± 0.2 nm²). Die protonierten BTP-Verbindungen **103-*syn*** sind so angeordnet, dass die Alkylketten parallel zueinander aufgereiht sind. Vermessungsparameter: a) $U_t = 550$ mV, $I_t = 5$ pA; b) $U_t = 550$ mV, $I_t = 5$ pA.

Während die Umorganisation der Monoschicht der BTP-Verbindung **89** auf der Oberfläche bei Protonierung so schnell abläuft, dass sie nicht mit der relativ langsamen STM-Technik aufgelöst werden kann (Abbildung 5–14), verläuft die entsprechende Umstrukturierung der BTP-Verbindung **103** bei Protonierung wesentlich langsamer in einem Zeitraum von ca. 20 Minuten ab. Dadurch lässt sich der Prozess der Umorganisation von dem rosettenförmigen zu dem tetragonalen Oberflächenmotif mit der STM-Technik verfolgen und visualisieren (Abbildung 5–20). Die Bereiche in denen die rosettenförmige Struktur der *anti-anti*-BTP-Konformation **103** vorliegen, sind weiß umrandet (t = 0). Diese strukturierten Bereiche lösen sich durch den Einfluss der TFA nach und nach auf (b) t = 5, c) t = 10) bis schließlich nur noch die tetragonale Oberflächenstruktur (d)) zu verzeichnen ist. Die verschwommenen Bereiche der Abbildung 5–20 resultieren aus der andauernden dynamischen Umorganisierung bedingt durch die Protonierung. Ebenso können auch mobile Lösungsmittelmoleküle in diesen Regionen zu der schlechten Auflösung führen. Die in d) eingetragene Einheitszelle ist mit der zuvor in Abbildung 5–19 eingetragenen in Abmessung, Oberfläche pro Molekül, etc. identisch.

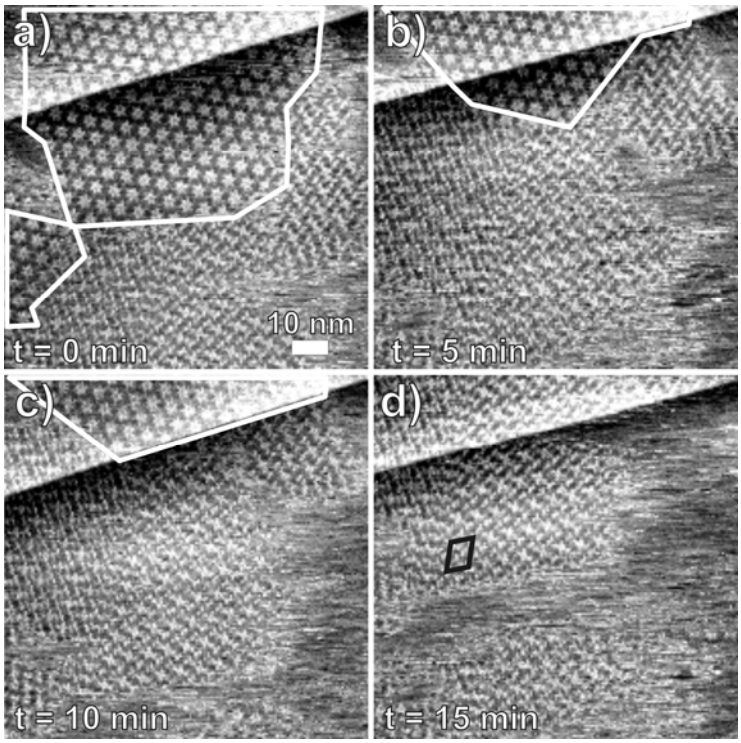


Abbildung 5–20: STM-Bilderabfolge die die zeitliche Entwicklung der Umstrukturierung der Monolage nach der Protonierung von BTP **103** wiedergibt. Dargestellt ist der Zeitraum von 15 Minuten. Weiß umrandet sind die Domänen mit der rosettenähnlichen Packung. a) Bild direkt nach der Zugabe der TFA b) Nach 5 Min. c) Nach 10 Min. d) Nach 15 Min.. Die eingezeichnete Einheitszelle der 2D-Packung ist identisch mit der aus Abbildung 5–19. Messparameter: U_t = 500 mV, I_t = 10 pA.

Der Vergleich des zeitlichen Ablaufs der Umorganisation der geordneten Schichten der beiden BTP-Verbindungen **89** und **103** bei Protonierung ermöglichen interessante Einblicke in die strukturellen Vorraussetzungen, die eine effektive Wechselwirkung mit der Oberfläche bewirken. Der Vergleich lässt den Schluss zu, dass mit steigender Kettenlänge der Alkylketten die Physisorption auf der Graphit-Oberfläche zunimmt und daher der Umorganisationsprozess, dem die Desorption von der Oberfläche vorausgeht, umso langsamer abläuft.[30] Infolgedessen lässt sich die Umstrukturierung auf der Oberfläche bei der BTP-Verbindung **103**, die über die längeren Alkylketten verfügt, mit der STM-Technik visualisieren. Die wichtige Rolle der Alkylketten für die Ausbildung von stabilen Monoschichten auf der Graphitoberfläche verdeutlicht zudem, warum bei den BTP-Verbindungen **44** und **56**, die über wenige bzw. kurze Alkylketten verfügen, keine Selbstorganisation zu geordneten Monolagen auf der Graphitoberfläche beobachtet wurde. Die hier beschriebene Visualisierung des pH-abhängigen Schaltens ganzer geordneter Schichten auf der HOPG-Oberfläche mit der Rastertunnel-Mikroskopie stellt das erste in der

Literatur beschriebene Beispiel für einen solchen in Echtzeit visualisierten Vorgang dar. Ein ähnliches molekulares Schalten konnte bislang nur in physisorbierten getrockneten Filmen von Terpyridinen beobachtet werden.[41]

5.6 Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Arbeit wurden verschiedene BTP-Verbindungen mit regioisomer angeknüpften Alkylseitenketten (**88**, **89**, **90**) über die Klick-Reaktion in guten Ausbeuten dargestellt. Ausgangssubstanzen waren Arylazide mit in *ortho*-, *meta*- oder *para*-Position angebundenen *n*-Decyloxyseitenketten (**28**, **93**, **96**) sowie 2,6-Di(ethynyl)isonicotinsäure-*n*-hexadecylester (**101**). Dieser wurde aus 2,6-Dichlorisonicotinsäure (**4**) hergestellt. Nach Veresterung mit *n*-Hexadecanol wurden zwei TIPS-Acetylen Substituenten über eine *Sonogashira*-Kreuzkupplung eingeführt und anschließend die TIPS-Schutzgruppen mit TBAF abgespalten. Die Arylazide **28**, **93** und **96** wurden ausgehend von den entsprechenden Nitrophenolen und Iodo-*n*-Decan synthetisiert. Nach einer Williamson'schen Ethersynthese wurden die Nitro-Funktionalitäten zu Aminfunktionalitäten reduziert und diese in einer Diazotierungsreaktion nach Zugabe von NaN_3 in die Arylazide überführt.

Mit der Rastertunnel-Mikroskopie (STM) wurde das Adsorptionsverhalten verschiedener BTP-Strukturen an Graphit-(HOPG)-Oberflächen an der Flüssig-Fest-Grenzfläche untersucht. Grundvorraussetzung für die Selbstorganisation zu geordneten Oberflächenschichten stellen drei an das BTP-Gerüst angeknüpfte Alkylketten dar. Mit zunehmender Anzahl und Kettenlänge der Alkylketten pro BTP-Verbindung steigt die Kraft der Physisorption an der Graphitoberfläche, jedoch können hochgeordnete Monolagen nur dann ausgebildet werden, wenn die BTP-Struktur in einer geeigneten Geometrie vorliegt und die linearen Alkylketten Oberflächen-kommensurabel präsentiert werden. Daher ist neben der Länge der Alkylketten auch die Regioisomerie, mit der sie an die BTP-Gerüste angeknüpft sind, entscheidend. Bei BTP-**88** (*para*-Anknüpfung) konnte keine geordnete Oberflächenschichtausbildung, bei BTP-**90** (*meta*-Anknüpfung) eine Monoschichtausbildung geringer Periodizität und bei BTP-**89** (*ortho*-Anknüpfung) die Generierung hochgeordneter Oberflächenstrukturen beobachtet werden. Letztere besitzen eine schachbrettartige 2-dimensionale Oberflächenstruktur von mehreren 100 nm^2 Oberflächenausdehnung.

Auch kleine strukturelle Veränderungen wie die Verlängerung der Alkylketten um acht C-Atome haben einen starken Effekt auf die Packung auf der Oberfläche. Das BTP-**103**, das C_{18}-Alkylketten in *ortho*-Position besitzt, die nur um acht C-Atome länger sind als bei dem

BTP-**89**, bildet eine rosettenförmige Oberflächenstruktur aus. Die hochgeordneten 2-D Monolagen der BTPs **89** und **103** erstrecken sich über mehrere hundert nm^2 große Areale auf der Graphit-Oberfläche, von denen hochaufgelöste STM-Abbildungen erhalten wurden. In guter Übereinstimmung liegen beide BTP-Strukturen in der thermodynamisch stabileren *anti-anti*-Konformation vor.

Durch externe Stimuli kann diese *anti-anti*-Konformation in die *syn-syn*-BTP-Konformation geschaltet werden, was mit einer starken Geometrieänderung der BTP-Struktur einhergeht. Durch die molekulare Strukturänderung wiederum kommt es zu einer Umorganisation auf der intermolekularen (makromolekularen) Ebene. Sowohl durch Protonierung als auch Koordination der BTP-Verbindungen **89** an Cu(I)-Ionen wird die schachbrettartige Oberflächenstruktur fast augenblicklich in eine lamellare 2-dimensionale Schicht überführt. Dies geschieht über einen Desorptions-Readsorptions-Vorgang.

Der Prozess der Umorganisation einzelner Moleküle an der Flüssig-Fest-Grenzfläche zum Graphit konnte bei dem BTP-**103** derart stark verlangsamt werden, dass die Umstrukturierung ganzer adsorbierter Monolagen von einem rosettenförmigen Schichtmuster zu einer Schicht mit einer tetragonalen Struktur mit Hilfe der STM in molekularer Auflösung erstmalig *online* visualisiert und mitverfolgt werden konnte.

Auf den Ergebnissen aufbauend sollen in weiterführenden Arbeiten funktionalisierte Makromoleküle synthetisiert werden, die auf Oberflächen adsorbierte Monolagen ausbilden, deren Konformation kontrolliert geschaltet werden kann. Die schaltbaren Makromoleküle sollten es ermöglichen, die physiko-chemischen Eigenschaften der Monolage über externe Stimuli zu kontrollieren, insbesondere die Fluoreszenz oder die elektrische Leitfähigkeit. Die Implementierung von photoschaltbaren Gruppen in makromolekulare Strukturen[8,13,14,42] ließen das lichtinduzierte Schalten über einen nicht-invasiven Stimulus zu und könnten daher von besonderem Interesse für elektronische Anwendungen sein.

Teile dieser Arbeit wurden in *Chemistry - A European Journal* 2009 veröffentlicht.[40]

5.7 Experimenteller Teil

5.7.1 General Methods

Scanning Tunneling Microscopy (STM)

Scanning Tunneling Microscopy (STM) measurements at the liquid-solid interface have been carried out both in constant height and constant current mode using a DI Multimode microscope. The STM tips have been mechanically cut from a Pt:Ir (80:20) wire. Samples have been prepared by applying a droplet of solution on freshly cleaved highly oriented pyrolytic graphite (HOPG). The molecules were dissolved in 1-phenyloctane with an approximate concentration of 1 mmol/L.

The protonation of the molecules was performed *ex-situ*, by addition of trifluoroacetic acid (TFA) to the solution containing the molecules before the deposition, and *in-situ,* i.e. when an acidified solution of 1-phenyloctane was deposited on top of the already formed monolayers, under the STM tip. It is important to note that the *ex-situ* and *in-situ* protonation of the molecules led to the same effects on the monolayers.

In order to form the Cu(I) complexes a salt of tetrakis(acetonitrile)copper(I) hexafluorophosphate was dissolved in acetonitrile with one drop of pyridine and then mixed in a 1:1 ratio with the molecules. A few mL of 1-phenyloctane was then added.

The raw STM data have been processed by the application of background flattening and the drift has been corrected using the underlying graphite lattice as a reference. The latter lattice is imaged underneath the molecules by lowering the bias voltage to 20 mV and raising the current to 65 pA.

General Methods

All solvents were distilled prior to use. Starting materials were used as received. *Ortho*-, *meta*- and *para*-nitrophenol, 1-iododecane, citrazinic acid, tetrakis(acetonitrile)copper(I) hexafluorophosphate, 1-hexadecanol, *N,N′*-diisopropyl-carbodiimide, triisopropylsilylacetylene (TIPS acetylene) and tetrabutyl ammoniumfluoride solutions (1 M TBAF-THF solution) were used as received without further purification. Tetrahydrofuran (THF) and triethylamine (TEA) were distilled under an inert gas (Ar) atmosphere from

sodium/benzophenone and CaH_2, respectively, prior to use. Esterification catalyst 4-dimethylaminopyridinium *p*-toluenesulfonate (DPTS)[31] and 2,6-dichloro-isonicotinic acid[43] were prepared using previously published procedures. $Pd(PPh_3)_4$ was freshly prepared.[44] All reactions requiring inert gas were performed under Ar atmosphere. Solvents were degassed by bubbling argon through the solution or by evacuating the flask under stirring and flushing with argon repeatedly. The Cu-catalyzed cycloaddition reaction was performed in the dark under argon atmosphere, solid sodium ascorbate and concentrated aqueous $CuSO_4$ stock solutions (10 mg $CuSO_4$/0.3 mL of H_2O) were used as *in-situ* Cu(I)-source. An aqueous EDTA-disodium salt solution (16 g/L Na_2-EDTA), adjusted to a pH ~ 8-9, was used to remove Cu-ions in aqueous extraction steps. **Column chromatography** was carried out with 130 – 400 mesh silica gel using the eluents specified (Hex = hexane, PE = petrol ether, EtOAc = ethyl acetate). **TLC** was performed on Merck Silica Gel 60 F254 TLC plates with a fluorescent indicator with a 254 nm excitation wavelength. Compounds were visualized under UV light at 254 nm. **Column chromatography** was carried out with 130 – 400 mesh silica gel using the eluents specified (Hex = hexane, PE = petrol ether, EtOAc = ethyl acetate). **NMR** spectra were recorded on a 300 MHz (75.6 MHz for ^{13}C) Bruker DPX 300 spectrometer or a 300 MHz Bruker Avance II spectrometer at 23 °C using residual protonated solvent signals as internal standard (^{1}H: $\delta(CHCl_3)$ = 7.26 ppm and ^{13}C: $\delta(CHCl_3)$ = 77.11 ppm). Assignments are based on chemical shifts (Ar is used as abbreviation for assigning both aromatic as well as triazole moieties). **Mass spectrometry** was performed on Thermo LTQ FT instrument (ESI, ESI-HRMS; additives of mixtures of MeOH/H_2O 75/25 + 0.5 % formic acid) and MSI Concept 1H (EI, 70 eV ionization), a Bruker-Apex III (Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance Mass Spectrometer (FTICR-MS), ESI-HRMS) as well as on a QSTARXL Applied Biosystems ESI Q-TOF with a ISV of 950 V. **HPLC** separations were performed with Waters Alliance systems (mixtures and gradient mixtures of acetonitrile/water) equipped with 150 x 2 mm Luna columns (3 µm, phenyl-hexyl material) and consisted of a Waters Separations Module 2695, a Waters Diode Array detector 996 and a Waters Mass Detector ZQ 2000. Conditions are specified when describing the corresponding substances. Signals have been detected by UV between 200-400 nm (MaxPlot).

Synthesis Methods

Ether Synthesis

In a 3-necked flask equipped with a condenser nitrophenol (1.1 equiv.), 1-iododecane (1 equiv.), potassium carbonate (2.8 equiv.) and 18-crown-6 (0.05 equiv.) were suspended in

600 mL of acetonitrile and the mixture was degassed at rt by evacuating under stirring and flushing with argon (4 cycles). The suspension was stirred at 50 °C over night and after TLC monitoring indicated complete consumption of the 1-iododecane the yellow solution was transferred into a separation funnel and diluted with EtOAc. The organic phase was washed with sat. aq. $NaHCO_3$ solution (3 x), water (3 x) and brine. After drying over $MgSO_4$ and filtration the solvent was removed *in vacuo*. The product was obtained after purification by column chromatography (PE/EtOAc 40/1).

Reduction to anilines

In a one necked flask decyloxy nitrobenzene (1 equiv.) was dissolved in 50 mL of EtOAc, Pd/C (10% wt) was added, the stirred mixture was degassed at rt by evacuating and flushing the system with H_2 repeatedly. After stirring for 24 h at rt under H_2 atmosphere (2 bar) the mixture was filtered through a celite pad and the solvent removed *in vacuo*. The product was isolated after purification by column chromatography (mixtures of PE/EtOAc + 1% TEA).

Conversion of anilines into aryl azides by the diazotation reaction

In a 1-necked flask 1 equiv of the aniline derivative was suspended in approx. 170 mL of 17% HCl at rt. The mixture was stirred under gentle warming and addition of ^{tert}BuOH until a clear solution was obtained. The mixture was cooled to 0 °C and treated successively with small portions of solid $NaNO_2$ (2.1 equiv.) (Attention! release of toxic gas!). After stirring for 15 min at 0°C solid NaN_3 (2.2 equiv.) were added gradually. The mixture was stirred for 20 - 30 min at 0°C. The mixture was allowed to reach rt and then transferred into a separation funnel, ice-cold water added and the aqueous phase was extracted with EtOAc (4x). The combined organic phases were washed with sat. aqueous $NaHCO_3$ solution (3x), sat. NaCl solution and dried over $MgSO_4$.

Click reaction procedure

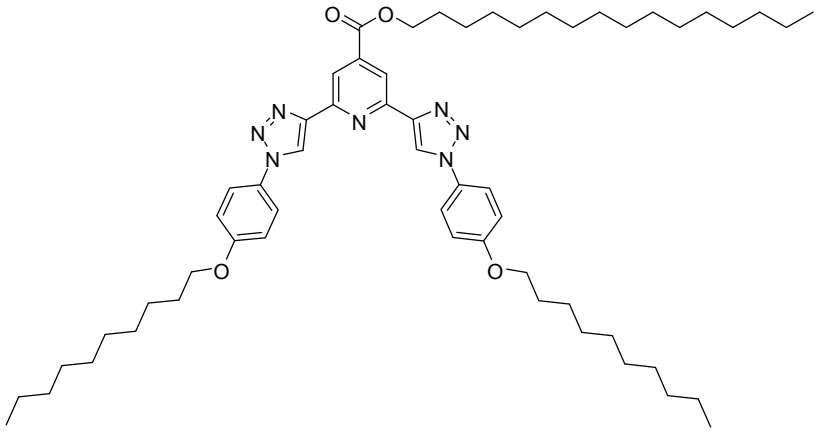
A three necked flask was charged with 1 equiv. of the 2,6-diethynyl pyridine compound and 2.3 equiv. of the aryl azide, 2.0 equiv. of sodium ascorbate and a solvent mixture of H_2O/^{tert}BuOH/CH_2Cl_2 1/2/8. The flask was evacuated and flushed with argon repeatedly (3 cycles). An aqueous stock solution of $CuSO_4$ was added (1 equiv.; stock solution: 10 mg $CuSO_4$ per 0.3 mL of water) and the red mixture was stirred for at least 3 d at rt in the dark. In case of an appearing precipitate additional CH_2Cl_2 was added. After the 2,6-diethynyl pyridine starting material was consumed indicated by TLC monitoring the mixture was diluted with CH_2Cl_2 and transferred into a separation funnel. The organic phase was washed

with aqueous Na_2-EDTA solution (1 x), the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 x), and afterwards the combined organic phases were washed again with aqueous Na_2-EDTA solution (2 x) and once with aqueous sat. NaCl solution. After drying over $MgSO_4$, filtration, and removal of the solvent *in vacuo* the title compound was obtained by column chromatography.

5.7.2 Synthesis

Synthesis of compounds **4**, **44** and **56** and the corresponding precursors **30**, **31** and **28** are described in detail in Chapter 4.9.

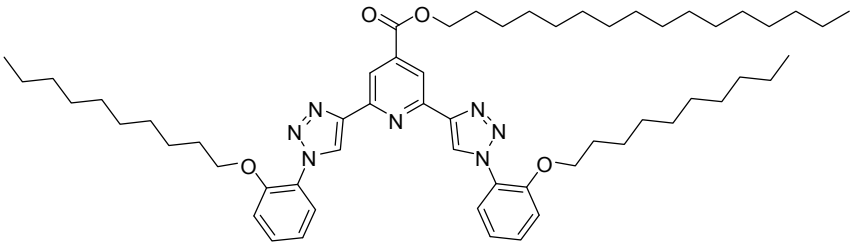
2,6-Bis[1-(4-{decyloxy}phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-4-(hexadec-1-yloxycarbonyl)pyridine
88



Following the general click reaction procedure starting from **101** and **28** the title compound was obtained as beige solid (298 mg, 76%) after isolation by column chromatography ($CH_2Cl_2 \rightarrow CH_2Cl_2$ + 10% acetone). **TLC** (PE/EtOAc 9/1) $R_f = 0.54$. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.54 - 8.42 (m, 4H, Ar*H*), 7.60 (d, ^3J = 8.7 Hz, 4H, Ar*H*), 6.89 (d, ^3J = 8.7 Hz, 4H, Ar*H*), 4.33 - 4.23 (m, 2H, CO_2CH_2), 3.95 - 3.86 (m, 4H, OCH_2), 1.81 - 1.68 (m, 6H, CH_2), 1.49 - 1.16 (m, 54H, CH_2), 0.90 - 0.79 (m, 9H, CH_3). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 164.71 (-CO_2-), 159.39 (-C_{Ar}CO-), 150.68 (C_{Ar}), 147.91 (C_{Ar}), 139.44 (C_{Ar}), 129.91 (C_{Ar}), 121.68 (C_{Ar}), 120.34 (C_{Ar}), 118.48 (C_{Ar}), 115.09 (C_{Ar}), 68.36 (-OCH_2), 66.05 (-CO_2CH_2), 31.89 (CH_2), 29.70 (CH_2), 29.65 (CH_2), 29.57 (CH_2), 29.41 (CH_2), 29.35 (CH_2), 29.32 (CH_2), 29.16 (CH_2), 28.57 (CH_2), 26.00 (CH_2), 25.93 (CH_2), 22.66 (CH_2), 14.09 (CH_3). **MS** (ESI): *m/z*= 946.68 ([M] + H^+), 963.35 ([M] + NH_4^+), 968.66 ([M] + Na^+). **HRMS** (ESI):

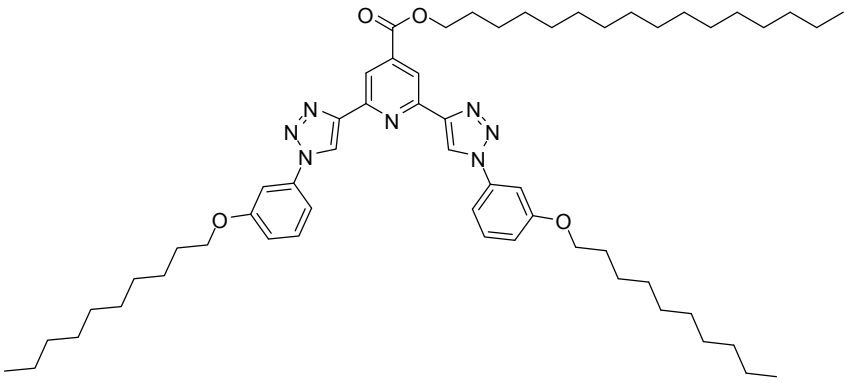
m/z= 946.6890 (calcd 946.6892 for [M] + H^+). **HPLC** (Luna Phenyl-Hexyl 3 um 2 x 150, grad acetonitrile/water 7/3 → 10/0, UV 200 - 400 nm, ret. time 27.1 min): 99.9 area %.

2,6-Bis(1-(2-(decyloxy)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-4-hexadecyloxycarbonyl pyridine **89**



A three necked flask was charged with 0.4 g of **101** (1.01 mmol, 1 equiv.) and 0.64 g of 1-azido-2-decyloxy-benzene **93** (2.32 mmol, 2.3 equiv.), 400 mg of sodium ascorbate (2.02 mmol, 2 equiv.) and a solvent mixture of H_2O/^{tert}BuOH/CH_2Cl_2 1/2/8. The flask was evacuated and flushed with argon repeatedly (3 cycles). An aqueous stock solution of $CuSO_4$ was added (1.01 mmol, 1 equiv.; stock solution: 10 mg $CuSO_4$ per 0.3 mL of water) and the red mixture was stirred for 4 d at rt in the dark. In case of an appearing precipitate additional CH_2Cl_2 was added. After the acetylene starting material **101** was consumed indicated by TLC monitoring (PE/EtOAc 9/1) the mixture was diluted with CH_2Cl_2 and transferred into a separation funnel. The organic phase was washed with aqueous Na_2-EDTA solution (1 x), the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 x), and afterwards the combined organic phases were washed again with aqueous Na_2-EDTA solution (2 x) and once with aqueous sat. NaCl solution. After drying over $MgSO_4$, filtration, and removal of the solvent *in vacuo* the title compound was obtained by column chromatography (PE/EtOAc 9/1) as beige solid (879 mg, 92%). **TLC** (PE/EtOAc 9/1) R_f = 0.24. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.80 (s, 2H, Ar*H*), 8.74 (s, 2H, Ar*H*), 7.85 (dd, ^{3}J = 7.8 Hz, ^{4}J = 1.6 Hz, 2H, Ar*H*), 7.46 - 7.40 (m, 2H, Ar*H*), 7.15 - 7.08 (m, 4H, Ar*H*), 4.42 (t, J^3 = 6.8 Hz, 2H, CO_2CH_2), 4.07 (t, ^{3}J = 6.5 Hz, 4H, OCH_2), 1.89 - 1.71 (m, 6H, CH_2), 1.56 - 1.05 (m, 54H, CH_2), 0.89 - 0.79 (m, 9H, CH_3). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 165.10 (-CO_2-), 151.02 (OC_{Ar}), 150.85 (OC_{Ar}), 147.05 (C_{Ar}), 139.94 (C_{Ar}), 130.31 (C_{Ar}), 126.43 (C_{Ar}), 125.54 (C_{Ar}), 124.86 (C_{Ar}), 121.16 (C_{Ar}), 118.74 (C_{Ar}), 113.42 (C_{Ar}), 69.25 (OCH_2), 66.17 (OCH_2), 31.93 (CH_2), 31.79 (CH_2), 29.71 (CH_2), 29.67 (CH_2), 29.55 (CH_2), 29.41 (CH_2), 29.37 (CH_2), 29.33 (CH_2), 29.17 (CH_2), 28.95 (CH_2), 28.68 (CH_2), 25.99 (CH_2), 25.93 (CH_2), 22.70 (CH_2), 22.61 (CH_2), 14.13 (CH_3), 14.08 (CH_3). **HRMS** (ESI): *m/z*= 968.6705 (calcd 968.6712 for [M] + Na^+). **HPLC** (Luna Phenyl-Hexyl 3 um 2 x 150, acetonitrile/water 95/5, UV 200 - 400 nm, ret. time 21.0 min): 98.3 area %.

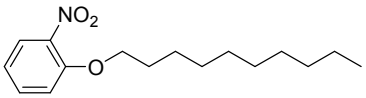
2,6-Bis(1-(3-(decyloxy)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-4-hexadecyloxycarbonyl pyridine **90**



Following the click reaction procedure starting from **101** and **96** the title compound **90** (0.91 mg, 95%) was obtained as yellow solid after isolation using column chromatography (PE/EtOAc 1/9).

R_f (PE/EtOAc 9/1) = 0.22. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.62 (s, 2H, Ar*H*), 8.61 (s, 2H, Ar*H*), 7.40 – 7.30 (m, 6H, Ar*H*), 6.95 (d, ^{3}J = 8.5 Hz, 2H, Ar*H*), 4.36 (t, ^{3}J = 6.8 Hz, 2H, CO_2CH_2), 4.0 (t, ^{3}J = 6.5 Hz, 4H, OCH_2), 1.84 – 1.75 (m, 6H, $CO_2CH_2CH_2$, OCH_2CH_2), 1.51 – 1.24 (m, 54H, CH_2), 0.89 – 0.83 (m, 9H, CH_3). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 164.84 (-CO_2-), 160.21.02 (CO_2C_{Ar}), 150.85 (OC_{Ar}), 148.08 (C_{Ar}), 139.81 (C_{Ar}), 137.79 (C_{Ar}), 130.51 (C_{Ar}), 120.53 (C_{Ar}), 118.91 (C_{Ar}), 115.12 (C_{Ar}), 112.06 (C_{Ar}), 106.77 (C_{Ar}), 68.50 (OCH_2), 66.21 (CO_2CH_2), 31.96 (CH_2), 31.94 (CH_2), 29.75 (CH_2), 29.72 (CH_2), 29.68 (CH_2), 29.63 (CH_2), 29.62 (CH_2), 29.45 (CH_2), 29.41 (CH_2), 29.37 (CH_2), 29.21 (CH_2), 28.67 (CH_2), 26.06 (CH_2), 26.01 (CH_2), 22.72 (CH_2), 14.15 (CH_3). **HRMS** (ESI): *m/z*= 946.6907 (calcd 946.6892 for [M] + H^+). **HPLC** (Luna Phenyl-Hexyl 3 um 2 x 150, acetonitrile/water 95/5, UV 220 nm, ret. time 31.1 min): 98.8 area %.

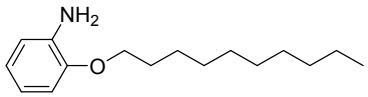
1-Decyloxy-2-nitrobenzene **91**



In a 3-necked flask equipped with a condenser 5.56 g of 2-nitrophenol (40.0 mmol, 1.1 equiv.), 9.65 g of 1-iododecane (36.0 mmol, 1 equiv.), 13.82 g of (100 mmol, 2.8 equiv.) potassium carbonate and 0.48 g of (1.8 mmol, 0.05 equiv.) 18-crown-6 were suspended in

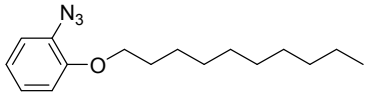
600 mL of acetonitrile and the mixture was degassed at rt by evacuating under stirring and flushing with argon (4 cycles). The suspension was stirred at 50 °C over night and after TLC monitoring the yellow solution was transferred into a separation funnel and diluted with EtOAc. The organic phase was washed with sat. aq. $NaHCO_3$ solution (3 x), water (3 x) and brine. After drying over $MgSO_4$ and filtration the solvent was removed *in vacuo*. Purification by column chromatography (PE/EtOAc 40/1) gave 7.95 g (79%) of the title compound as yellow oil. **TLC** (PE/EtOAc 40/1) $R_f = 0.43$. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.83 (dd, ^4J = 1.7 Hz, ^3J = 8.1 Hz, 1H, Ar*H*), 7.54 (ddd, ^4J =1.7 Hz, ^4J =1.6 Hz, ^3J = 7.4 Hz, 1H, Ar*H*), 7.09 - 6.97 (m, 2H, Ar*H*), 4.10 (t, ^3J = 6.4 Hz, 2H, OCH_2), 1.84 (tt, ^3J = 6.6 Hz, ^3J = 6.8 Hz, 2H, OCH_2CH_2), 1.29 (m, 14H, CH_2), 0.90 (t, ^3J = 6.5 Hz, 3H, CH_2CH_3). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 152.54 (OC_{Ar}), 140.02 (O_2NC_{Ar}), 134.02 (HC_{Ar}), 125.52 (HC_{Ar}), 120.0 (HC_{Ar}), 114.46 (HC_{Ar}), 69.67 (OCH_2), 31.94 (CH_2), 29.58 (CH_2), 29.57 (CH_2), 29.36 (CH_2), 29.33 (CH_2), 29.00 (CH_2), 25.89 (CH_2), 22.73 (CH_2), 14.16 (CH_3). **HRMS** (EI, T = 35 °C - 50 °C): m/z = 279.1834 (calcd 279.1834 for $[M^+]$). **MS** (EI, T = 35 °C - 50 °C)**:** 279.2 $[M^+]$, 140.2, 123.0 ($C_6H_5NO_2^+$), 111.1, 97.1, 85.1 ($CH_3(CH_2)_5^+$), 71.1 ($CH_3(CH_2)_4^+$), 57.1($CH_3(CH_2)_3^+$), 43.1($CH_3(CH_2)_2^+$, 100%).

2-Decyloxyaniline **92**



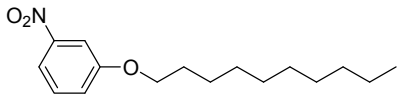
In a one necked flask 7.95 g of 1-decyloxy-2-nitrobenzene **91** (28.5 mmol) were dissolved in 50 mL of EtOAc, 795 mg of Pd on charcoal (10% wt) were added, the stirred mixture was degassed at rt *in vacuo* and flushed with H_2 (3 cycles). After stirring for 24 h at rt under H_2 atmosphere (2 bar) the mixture was filtered through a celite pad and the solvent removed *in vacuo*. Purification by column chromatography (PE/EtOAc 30/1 + 1% TEA) gave 6.25 g (88%, 25 mmol) of a brown solid. **TLC** (PE/EtOAc 30/1 + 1% TEA) $R_f = 0.4$. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 6.86 - 6.73 (m, 4H, Ar*H*), 4.03 (t, ^3J = 6.6 Hz, 2H, OCH_2), 3.77 (br s, 2H, Ar-NH_2), 1.86 (tt, ^3J = 6.8 Hz, 2H, OCH_2CH_2), 1.57 - 1.34 (m, 14H, CH_2), 0.95 (t, ^3J = 6.7 Hz, 3H, CH_2CH_3). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 146.85 (OC_{Ar}), 136.32 (H_2NC_{Ar}), 120.97 (HC_{Ar}), 118.54 (HC_{Ar}), 115.12 (HC_{Ar}), 111.48 (HC_{Ar}), 68.29 (OCH_2), 32.02 (CH_2), 29.72 (CH_2), 29.69 (CH_2), 29.56 (CH_2), 29.50 (CH_2), 29.45 (CH_2), 26.26 (CH_2), 22.81 (CH_2), 14.24 (CH_3). **MS** (EI, T = 40 °C)**:** 249.2 ($[M]^+$), 225.1, 208.0, 191.0, 147.1, 122.1 ($C_7H_8NO^+$), 109.1 ($C_6H_7N0^+$, 100 %), 92.1($C_6H_4O^+$), 80.0, 73.0, 69.1, 55.1, 43.1($CH_3(CH_2)_2^+$). **HRMS** (EI, T = 40 °C): m/z = 249.2093 (calcd 249.2093 for $[M^+]$).

1-Azido-2-decyloxy-benzene **93**



In a 1-necked flask 0.99 g (4 mmol, 1 equiv.) of 2-decyloxyaniline **92** were dissolved in a mixture of 18% HCl and ^{tert}BuOH and the mixture was cooled down to 0 °C in an ice bath. 0.58 g of $NaNO_2$ (8.4 mmol, 2.1 equiv.) were added in small portions (ATTENTION: Release of toxic gas). After the mixture was stirred for 15 min at 0 °C 0.57 g of NaN_3 (8.8 mmol, 2.2 equiv.) were added in small portions and the stirring was continued for 30 min at 0 °C. The mixture was allowed to reach rt and then transferred into a separation funnel, ice-cold water added and the aqueous phase was extracted with EtOAc (4x). The combined organic phases were washed with sat. aqueous $NaHCO_3$ solution (3x), sat. NaCl solution and dried over $MgSO_4$. Purification using column chromatography (PE/CH_2Cl_2 60/1) gave 0.99 g (3.6 mmol) of a yellow oil (90%). **TLC** (PE/CH_2Cl_2 60/1) R_f = 0.24. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.08 (m, 1H, Ar*H*), 6.99 - 6.95 (m, 1H, Ar*H*), 6.92 - 6.87(m, 2H, Ar*H*), 4.01 (t, ^{3}J = 6.5 Hz, 2H, OCH_2), 1.83 (tt, ^{3}J = 6.7 Hz, ^{3}J = 8.1 Hz, 2H, OCH_2CH_2), 1.57 - 1.17 (m, 14H, CH_2), 0.89 (t, ^{3}J = 6.6 Hz, 3H, CH_2CH_3). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 151.97 (OC_{Ar}), 128.29 (N_3*C*Ar), 125.64 (HC_{Ar}), 121.07 (HC_{Ar}), 120.76 (HC_{Ar}), 112.86 (HC_{Ar}), 69.08 (O*C*H_2), 31.98 (*C*H_2), 29.63 (*C*H_2), 29.43 (*C*H_2), 29.40 (*C*H_2), 29.12 (*C*H_2), 29.10 (*C*H_2), 26.10 (*C*H_2), 22.77 (*C*H_2), 14.20 (*C*H_3). **MS** (EI, T = 37 °C - 50 °C)**:** 275.2 [M^+], 234.2, 162.1 ($C_8H_8N_3O^+$), 135.1, 120.0 (100%), 109.1, 94.0, 79.0, 69.1, 57.1 ($CH_3(CH_2)_3^+$), 43.1 ($CH_3(CH_2)_2^+$). **HRMS** (EI, T = 37 °C - 50 °C): m/z = 275.1998 (calcd 275.1998 for [M^+]). **HPLC** (Luna Phenyl-Hexyl 3 um 2 x 150, acetonitrile/water 8/2, det. UV 220 nm - 380 nm, ret. time 10.34 min.): 97 area %.

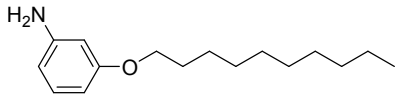
1-Decyloxy-3-nitrobenzene **94**



Following the general reaction procedure of the William ether synthesis 3 g (21.5 mmol, 1 equiv.) of 3-nitrophenole, 6.92 g (25.8 mmol, 1.2 equiv.) of 1-iododecane 7.43 g (53.8 mmol, 2.5 equiv.) of potassium carbonate and 0.284 g (1.08 mmol, 0.05 equiv.) of 18-crown-6 were suspended in 300 mL acetonitrile and the reaction was performed as described. 5.32 g (89%.) of the title compound were isolated as a yellow solid after purification by column chromatography (PE/EtOAc 40/1 → 1/1). R_f (PE/EtOAc 40/1) = 0.38. **^{1}H-NMR**

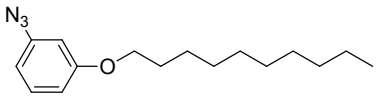
(300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.78 (ddd, ^4J = 2.1 Hz, ^3J = 8.1 Hz, 1H, Ar*H*), 7.70 (t, ^4J = 2.3 Hz, 1H, Ar*H*), 7.39 (t, ^3J = 8.2, 1H, Ar*H*), 7.20 (ddd, ^4J = 2.5 Hz, ^3J = 8.3 Hz, 1H, Ar*H*), 4.01 (t, ^3J = 6.5 Hz, 2H, OCH_2), 1.80 (tt, ^3J = 6.4 Hz, ^3J = 6.7 Hz, 2H, OCH_2CH_2), 1.50 – 1.27 (m, 14H, CH_2), 0.87 (t, ^3J = 6.8 Hz, 3H, CH_2CH_3). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 159.7 (OC_{Ar}), 149.2 (O_2NC_{Ar}), 129.8 (HC_{Ar}), 121.6 (HC_{Ar}), 115.4 (HC_{Ar}), 108.7 (HC_{Ar}), 68.7 (OCH_2), 31.9 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.0 (CH_2), 25.9 (CH_2), 22.7 (CH_2), 14.1 (CH_3). **HRMS** (EI, T = 42 °C – 53 °C): m/z = 279.1834 (calcd 279.1834 for [M^+]). **MS** (EI, T = 42 °C – 53 °C)**:** 279.2 [M^+], 208.0 ($C_{11}H_{14}NO_3^+$), 152.0 ($C_7H_6NO_3^+$), 140.2, 123.0 ($C_6H_5NO_2^+$), 111.1, 97.1, 85.1 ($CH_3(CH_2)_5^+$), 71.1 ($CH_3(CH_2)_4^+$), 57.1($CH_3(CH_2)_3^+$, 100 %), 43.1($CH_3(CH_2)_2^+$).

3-Decyloxyaniline **95**



Following the general reaction procedure to prepare anilines starting from compound **94** the title compound was yielded as a brown solid (79%.) after purification by column chromatography (PE/EtOAc 50/1). **R_f** (PE/EtOAc 50/1) = 0.8. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.78 (dd, ^3J = 8.0 Hz, 1H, Ar*H*), 6.36 – 6.27 (m, 3H, Ar*H*), 3.92 (t, ^3J = 6.6 Hz, 2H, OCH_2), 3.58 (br s, 2H, NH_2), 1.77 (tt, ^3J = 7.7 Hz, ^3J = 6.7 Hz, 2H, OCH_2CH_2), 1.48 – 1.28 (m, 14H, CH_2), 0.91 (t, ^3J = 6.9 Hz, 3H, CH_2CH_3). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 160.36 (OC_{Ar}), 147.66 (H_2NC_{Ar}), 130.1 (HC_{Ar}), 107.82 (HC_{Ar}), 104.74 (HC_{Ar}), 101.76 (HC_{Ar}), 67.84 (OCH_2), 31.97 (CH_2), 29.66 (CH_2), 29.64 (CH_2), 29.49 (CH_2), 29.40 (CH_2), 29.38 (CH_2), 26.14 (CH_2), 22.76 (CH_2), 14.2 (CH_3). **HRMS** (EI): m/z = 249.2092 (calcd 249.2093 for [M^+]). **MS** (T = 35 °C – 46 °C)**:** 249.2 [M^+], 164.1 ($C_{10}H_{14}NO^+$), 122.1 ($C_7H_8NO^+$), 109.0 ($C_6H_7NO^+$9, 92 ($C_6H_4O^+$), 80.0, 69.1, 55.1, 41.0.

1-Azido-3-decyloxy-benzene **96**

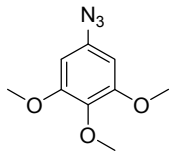


Following the general reaction procedure to prepare aryl azides starting from compound **95** the title compound was obtained as colorless solid (1,23 g, 79%) after isolation using column chromatography (PE/EtOAc 1/1).

R_f (PE/EtOAc 1/1) = 0.5. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.25 (t, ^3J = 8.0 Hz, 1H, Ar*H*), 6.71 – 6.63 (m, 2H, Ar*H*), 6.56 (t, ^4J = 2.2 Hz, 1H, Ar*H*), 3.95 (t, ^3J = 6.6 Hz, 2H,

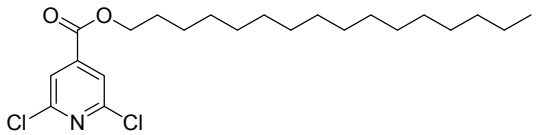
OC*H₂*), 1.79 (tt, ^{3}J = 6.5 Hz, ^{3}J = 6.7 Hz, 2H, OCH$_2$C*H₂*), 1.51 – 1.29 (m, 14H, C*H₂*), 0.91 (t, ^{3}J = 6.9 Hz, 3H, CH$_2$C*H₃*). **^{13}C-NMR** (75 MHz, CDCl$_3$): δ (ppm) = 160.44 (O*C*$_{Ar}$), 141.24 (H$_2$N*C*$_{Ar}$), 130.45 (H*C*$_{Ar}$), 111.24 (H*C*$_{Ar}$), 111.15 (H*C*$_{Ar}$), 105.51 (H*C*$_{Ar}$), 68.21 (O*C*H$_2$), 31.99 (*C*H$_2$), 29.66 (*C*H$_2$), 29.47 (*C*H$_2$), 29.42 (*C*H$_2$), 29.26 (*C*H$_2$), 26.10 (*C*H$_2$), 22.78 (*C*H$_2$), 14.22 (*C*H$_3$). **HRMS** (EI, T = 38 °C - 50 °C): m/z = 275.1998 (calcd 275.1998 for [M$^+$]). **MS** (EI, T = 38 °C - 50 °C)**:** 275.2 [M$^+$], 247.2 (M$^+$ - N$_2$), 232.2 ($C_{13}H_{18}N_3O^+$), 218.2 ($C_{12}H_{16}N_3O^+$), 204.1 ($C_{11}H_{14}N_3O^+$), 190.1, 148.1 ($C_7H_6N_3O^+$), 135.1 ($C_6H_5N_3O^+$), 122.1, 107.0, 94.0, 79.0, 69.1, 55.1, 43.1 ($C_3H_7^+$).

5-Azido-1,2,3-trimethoxybenzene **98**



The title compound was obtained following the general reaction procedure to prepare aryl azides (without need for column chromatography) starting from **97** in 59% yield. The spectroscopic data were in common with these described by *Otera*.[45]

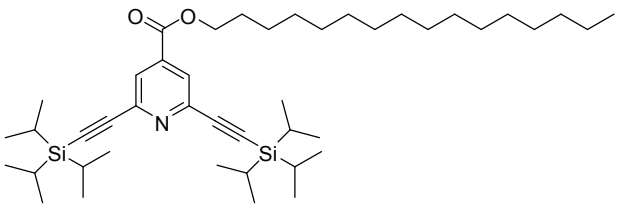
2,6-Dichloro-4-(hexadecyloxycarbonyl)pyridine **99**



In a 3-necked flask 8.485 g (35.0 mmol, 1 equiv.) of hexadecanol and 7.392 g (38.5 mmol, 1.1 equiv.) of 2,6-dichloroisonicotinic acid **4** were dissolved in a minimum amount of dry THF (approx. 100 mL) under gentle warming in an argon atmosphere. DPTS, dissolved in 50 mL of CH$_2$Cl$_2$, was added to the mixture which was cooled down to 0°C in a crushed ice-water bath. *N,N'*-Diisopropylcarbodiimide (6.54 mL, 42.0 mmol, ρ = 0.81 g/mL, 1.2 equiv.) was slowly dropped to the stirred reaction mixture using a syringe. The reaction was stirred for 10 min at 0 °C and then allowed to warm up to rt and stirred over night. After consumption of all hexadecanol starting material indicated by TLC monitoring the solvent was removed *in vacuo* and the residue suspended in cold toluene and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and filtered again and after removal of the solvent *in vacuo* purification by column chromatography (PE → PE/EtOAc 94/6) gave 13.356 g (92%) of the title compound as a colorless solid. **TLC** (PE/EtOAc 95/5) R$_f$ = 0.4. **^{1}H-NMR** (300 MHz, CDCl$_3$):

δ (ppm) = 7.79 (s, 2H, Ar*H*), 4.36 (t, J^3 = 6.7 Hz, 2H, OCH_2), 1.78 (tt, J^3 = 6.7 Hz, J^3 = 6.7 Hz, 2H, CH_2), 1.43 – 1.25 (m, 26H, CH_2), 0.87 (t, J^3 = 6.5 Hz, 3H, CH_3). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 162.76 (-CO_2-), 151.49 (C_{Ar}), 142.85 (C_{Ar}), 142.85 (C_{Ar}), 122.65 (C_{Ar}), 66.84 (OCH_2), 31.98 (CH_2), 29.75 (CH_2), 29.72 (CH_2), 29.69 (CH_2), 29.62 (CH_2), 29.53 (CH_2), 29.42 (CH_2), 29.26 (CH_2), 28.52 (CH_2), 25.94 (CH_2), 22.75 (CH_2), 14.17 (CH_3). **MS** (EI T = 100 °C - 110 °C): *m/z*= 415.2 ($[M]^+$), 380.2 ($[M - Cl]^+$, 100%), 336.2, 285.0, 209.1, 180.1, 97.1, 83.1, 69.1, 43.1 ($C_3H_7^+$). **HRMS** (ESI): *m/z*= 379.1833 (calcd 379.1839 for [M] + Na^+). **HPLC** (Luna Phenyl-Hexyl 3 um 2 x 150, acetonitrile/water 85/15, UV 220 nm, ret. time 15.5 min): 98.6 area %.

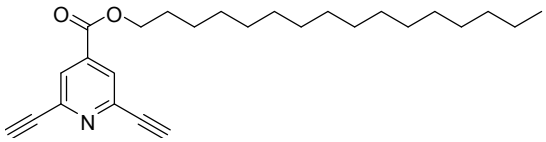
4-(Hexadecyloxycarbonyl) 2,6-bis((triisopropylsilyl)ethynyl)pyridine **100**



In a dry three necked flask equipped with a condenser 13.01 g of 2,6-Dichloro-4-(hexadecyloxycarbonyl)-pyridine **99** (31.25 mmol, 1 equiv.), copper iodide (119 mg, 0.63 mmol, 0.02 equiv.), and triphenylphosphine (410 mg, 1.56 mmol, 0.05 equiv.) were suspended in 300 mL of a mixture of dry toluene/TEA (3/1). The solution was degassed at rt by evacuating and flushing with argon (4 cycles), freeze degassed (1 x) and tetrakistriphenylphosphine palladium (722 mg, 0.63 mmol, 0.02 equiv.) was added under argon atmosphere. After freeze degassing (1 x) TIPS-acetylene (21.03 mL, ρ = 0.813 g/mL, 93.75 mmol, 3 equiv.) was added in the counterflow of argon using a syringe. The reaction mixture was stirred at 70 °C for 28 h. After consumption of all starting material **99** indicated by TLC monitoring (PE + 1% EtOAc) the solvent was removed *in vacuo*. Purification by column chromatography (PE + 1% EtOAc → PE + 6 % EtOAc) gave 19.83 g (90%) of the title compound as a yellow oil. **TLC** (PE/EtOAc 99/1) R_f = 0.36. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.86 (s, 2H, Ar*H*), 4.35 (t, J^3 = 6.7 Hz, 2H, OCH_2), 1.78 (tt, J^3 = 6.7 Hz, J^3 = 6.8 Hz, 2H, CH_2), 1.44 - 1.19 (m, 26H, CH_2), 1.10 (m, 42H, SiC*H*, SiCHCH_3), 0.87 (t, J^3 = 6.5 Hz, 3H). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 164.29 (-CO_2-), 144.51 (C_{Ar}), 138.30 (C_{Ar}), 126.30 (HC_{Ar}), 104.88 (C≡*C*), 93.96 (C≡*C*), 66.40 (OCH_2), 32.02 (CH_2), 29.79 (CH_2), 29.75 (CH_2), 29.65 (CH_2), 29.61 (CH_2), 29.46 (CH_2), 29.34 (CH_2), 28.64 (CH_2), 26.01 (CH_2), 22.78 (CH_2), 18.72 (SiCHCH_3), 14.21 (CH_3), 11.33 (Si*C*H). **MS** (ESI: *m/z*= 708 ($M + H^+$).

HRMS (ESI): *m/z*= 708.5576 (calcd 708.556 for [M] + H^+). **HPLC** (Luna Phenyl-Hexyl 3 um 2 x 150, acetonitrile/water 95/5, UV 220 nm, ret. time 25.8 min): 99.0 area %.

2,6-Diethynyl 4-(hexadecyloxycarbonyl) pyridine **101**



3.546 g of **100** (5.0 mmol, 1 equiv.) were dissolved in 300 mL of THF and the mixture was cooled down to 0 °C. To the rapidly stirred reaction mixture was added a solution of TBAF in THF (11.0 mL, 1 M solution, 2.2 equiv.) slowly via a syringe and while stirring for 10 min the mixture was allowed to reach rt. The mixture was filtered through a short silica plug using THF and the solvent was removed *in vacuo*. Purification by column chromatography (PE + 2% EtOAc → PE + 7% EtOAc) gave 1.76 g of a colorless solid (89%). **TLC** (PE/EtOAc 97/3) R_f = 0.12. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.96 (s, 2H, Ar*H*), 4.35 (t, J^3 = 6.7 Hz, 2H, OCH_2), 3.23 (s, 2H, C≡C*H*), 1.77 (tt, J^3 = 6.7 Hz, J^3 = 6.8 Hz, 2H, CH_2), 1.47 - 1.25 (m, 26H, CH_2), 0.87 (t, J^3 = 6.5 Hz, 3H, CH_3). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 163.81 (-CO_2-), 143.67 (C_{Ar}), 138.85 (C_{Ar}), 126.37 (HC_{Ar}), 81.65 (C≡*C*), 78.88 (C≡*C*H), 66.57 (O*C*H_2), 32.0 (*C*H_2), 29.77 (*C*H_2), 29.74 (*C*H_2), 29.71 (*C*H_2), 29.65 (*C*H_2), 29.56 (*C*H_2), 29.44 (*C*H_2), 28.58 (*C*H_2), 25.98 (*C*H_2), 22.77 (*C*H_2), 14.21 (*C*H_3). **MS** (ESI: *m/z*= 396 (M + H^+), 418 (M + Na^+). **HRMS** (ESI): *m/z*= 396.2898 (calcd 396.2897 for [M] + H^+). **HPLC** (Luna Phenyl-Hexyl 3 um 2 x 150, acetonitrile/water 8/2, UV 220 nm, ret. time 18.2 min): 99.0 area %.

5.8 Literaturverzeichnis

[1] V. Balzani, A. Credi, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3349-3391.

[2] M. Irie, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1683-1683.

[3] F. M. Raymo, *Advanced Materials* **2002**, *14*, 401-414.

[4] W. R. Browne, B. L. Feringa, *Nat. Nanotechnol.* **2006**, *1*, 25-35.

[5] E. R. Kay, D. A. Leigh, F. Zerbetto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 72-191.

[6] F. G. Klärner, B. Kahlert, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 919-932.

[7] T. Muraoka, K. Kinbara, T. Aida, *Nature* **2006**, *440*, 512-515.

[8] A. Khan, S. Hecht, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4764-4774.

[9] A. Sygula, F. R. Fronczek, R. Sygula, P. W. Rabideau, M. M. Olmstead, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3842-3843.

[10] J. Becerril, I. Rodriguez-Meizoso, I. Saraogi, A. D. Hamilton, in *Foldamers: Structure, Properties, and Applications* (Eds.: Hecht S., I. Huc), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, p. 195.

[11] M. Barboiu, J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, *99*, 5201-5206.

[12] M. Barboiu, L. Prodi, M. Montalti, N. Zaccheroni, N. Kyritsakas, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2953-2959.

[13] I. Willner, S. Rubin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 367-385.

[14] A. Khan, C. Kaiser, S. Hecht, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1878-1881.

[15] G. Mayer, A. Heckel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4900-4921.

[16] M. Alemani, M. V. Peters, S. Hecht, K. H. Rieder, F. Moresco, L. Grill, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14446-14447.

[17] J. Henzl, M. Mehlhorn, H. Gawronski, K. H. Rieder, K. Morgenstern, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 603-606.

[18] G. Pace, V. Ferri, C. Grave, M. Elbing, C. von Hanisch, M. Zharnikov, M. Mayor, M. A. Rampi, P. Samori, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2007**, *104*, 9937-9942.

[19] M. J. Comstock, N. Levy, A. Kirakosian, J. Cho, F. Lauterwasser, J. H. Harvey, D. A. Strubbe, J. M. J. Frechet, D. Trauner, S. G. Louie, M. F. Crommie, *Phys. Rev. Lett.* **2007**, *99*.

[20] C. Dri, M. V. Peters, J. Schwarz, S. Hecht, L. Grill, *Nat. Nanotechnol.* **2008**, *3*, 649-653.

[21] Y. Yamakoshi, R. R. Schlittler, J. K. Gimzewski, F. Diederich, *J. Mater. Chem.* **2001**, *11*, 2895-2897.

[22] V. A. Azov, A. Beeby, M. Cacciarini, A. G. Cheetham, F. Diederich, M. Frei, J. K. Gimzewski, V. Gramlich, B. Hecht, B. Jaun, T. Latychevskaia, A. Lieb, Y. Lill, F. Marotti, A. Schlegel, R. R. Schlittler, P. J. Skinner, P. Seiler, Y. Yamakoshi, *Adv. Funct. Mater.* **2006**, *16*, 147-156.

[23] J. A. Riddle, X. Jiang, D. W. Lee, *Analyst* **2008**, *133*, 417-422.

[24] E. Kolomiets, V. Berl, I. Odriozola, A. M. Stadler, N. Kyritsakas, J. M. Lehn, *Chem. Commun.* **2003**, 2868-2869.

[25] J. P. Rabe, S. Buchholz, *Science* **1991**, *253*, 424-427.

[26] S. De Feyter, F. C. De Schryver, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 393-393.

[27] R. van Hameren, P. Schon, A. M. van Buul, J. Hoogboom, S. V. Lazarenko, J. W. Gerritsen, H. Engelkamp, P. C. M. Christianen, H. A. Heus, J. C. Maan, T. Rasing, S. Speller, A. E. Rowan, J. Elemans, R. J. M. Nolte, *Science* **2006**, *314*, 1433-1436.

[28] G. Binning, H. Rohrer, C. Gerber, E. Weibel, *Phys. Rev. Lett.* **1982**, *49*, 57-61.

[29] G. Binnig, H. Rohrer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 606-614.

[30] K. R. Paserba, A. J. Gellman, *J. Chem. Phys.* **2001**, *115*, 6737-6751.

[31] J. S. Moore, S. I. Stupp, *Macromolecules* **1990**, *23*, 65-70.

[32] R. Lazzaroni, A. Calderone, J. L. Bredas, J. P. Rabe, *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 99-105.

[33] Y. Kaneda, M. E. Stawasz, D. L. Sampson, B. A. Parkinson, *Langmuir* **2001**, *17*, 6185-6195.

[34] K. Perronet, F. Charra, *Surf. Sci.* **2004**, *551*, 213-218.

[35] S. B. Lei, K. Tahara, F. C. De Schryver, M. Van der Auweraer, Y. Tobe, S. De Feyter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2964-2968.

[36] R. M. Meudtner, M. Ostermeier, R. Goddard, C. Limberg, S. Hecht, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9834-9840.

[37] D. Venkataraman, Y. H. Du, S. R. Wilson, K. A. Hirsch, P. Zhang, J. S. Moore, *J. Chem. Educ.* **1997**, *74*, 915-918.

[38] S. De Feyter, M. M. S. Abdel-Mottaleb, N. Schuurmans, B. J. V. Verkuijl, J. H. van Esch, B. L. Feringa, F. C. De Schryver, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1124-1132.

[39] M. Surin, P. Samori, A. Jouaiti, N. Kyritsakas, M. W. Hosseini, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 245-249.

[40] L. Piot, R. M. Meudtner, T. El Malah, S. Hecht, P. Samorì, *Chem. Eur. J.* **2009**, *14*, 4788-4792.

[41] L. J. Scherer, L. Merz, E. C. Constable, C. E. Housecroft, M. Neuburger, B. A. Hermann, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4033-4041.

[42] O. Sadovski, A. A. Beharry, F. Z. Zhang, G. A. Woolley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1484-1486.

[43] K. E. Henegar, S. W. Ashford, T. A. Baughman, J. C. Sih, R.-L. Gu, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6588-6597.

[44] D. R. Coulson, *Inorg. Synth.* **1971**, *13*, 121-124.

[45] A. Orita, T. Nakano, D. L. An, K. Tanikawa, K. Wakamatsu, J. Otera, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10389-10396.

[46] T. El Malah, Dissertation, Humboldt-Universität zu Berlin (in prep.).

6 BTP-basierte helikal gefaltete Oligomere

Das Interesse an Foldameren[1-3] und an helikal gefalteten Polymeren[4,5] hat in den letzten Jahren beträchtlich zugenommen, was das große Potential dieses Forschungsfeldes widerspiegelt. Insbesondere die wohldefinierte, jedoch dynamische Struktur des Rückgrats in Verbindung mit dem Ansprechverhalten auf externe Stimuli bietet geeignete Vorraussetzungen, um diverse Funktionen für Anwendungen in der Aktuatorik,[6-8] im Stofftransport[9,10] und in der Sensorik[11-13] zu implementieren. Im letztgenannten Fall ermöglicht die inhärente Chiralität des helikalen Rückgrats eine einfache Beobachtung von Konformationsumwandlungen durch Circulardichroismus(CD)-Spektroskopie. Im Idealfall führt die Wechselwirkung mit Gastmolekülen zu einem Überschuss einer der beiden Helizitäten, der sich als extern induzierter CD-Effekt nachweisen lässt.[14-17] Der Chiralitätstransfer auf das üblicherweise achirale Rückgrat erfolgt durch Wechselwirkung mit einem *chiralen* Gast, wobei eine Inversion des Helixdrehsinns (genauer dessen Überschusses) normalerweise durch Wechselwirkung mit dem anderen Enantiomer des Gastmoleküls hervorgerufen wird.[14,18] Ein tieferes Verständnis des Chiralitätstransfers und der Chiralitätsverstärkung sollte Einblick in den Ursprung der Homochiralität von Biomakromolekülen geben[19] und die gezielte Entwicklung neuer Materialien für Anwendung in der chiralen Erkennung, der Sensorik, der Stofftrennung und der Katalyse ermöglichen.[20] Zu diesem Zweck ist ein effektiver Zugang zu responsiven Foldameren, die gezielt in ihrer Beschaffenheit verändert werden können (idealerweise auch unter biotischen Bedingungen), wünschenswert.

6.1 Zielsetzung und Konzept

Ziel dieser Arbeit ist es, neue Familien von helikal gefalteten, responsiven aromatischen Oligomeren, so genannten Klickameren, zu generieren, die 1,2,3-Triazolringe im Rückgrat in sich tragen. Dabei wird von neuartigen Monomeren ausgegangen, deren Synthetisierbarkeit zunächst überprüft wird. Für den Aufbau der Oligomerenstränge soll in den Kupplungsschritten die hohe Effizienz der Kupfer(I)-katalysierten 1,3-dipolaren Azid-Acetylen-Cycloaddition, der Klick-Reaktion,[21,22] ausgenutzt werden, woraus sich auch der Name “Klickamere“ für die Oligomeren ergibt. Der dabei generierte 1,2,3-Triazolring stellt hierbei keine rein verknüpfende Einheit dar, sondern in Kombination mit anderen Heteroaromaten bewirkt er maßgeblich die konformationelle Strukturausbildung im

Oligomerenstrang. Wie in Abbildung 6–1 ersichtlich, sind prinzipiell drei verschiedene Oligomerenserien (**104**, **105**, **106**) mit verschiedenen Rückgraten über die Klick-Reaktion vorstellbar, die ein unterschiedliches helikales Faltungsverhalten zeigen sollten. Allen drei Modellen ist gemeinsam, dass das Oligomerenrückgrat aus (hetero)aromatischen Einheiten und Triazolringen, die sich in der Abfolge alternierend wiederholen, aufgebaut ist. Kleine strukturelle Unterschiede der aromatischen Ringe sind hierbei ausschlaggebend für das helikale Faltungsverhalten der Oligomere.

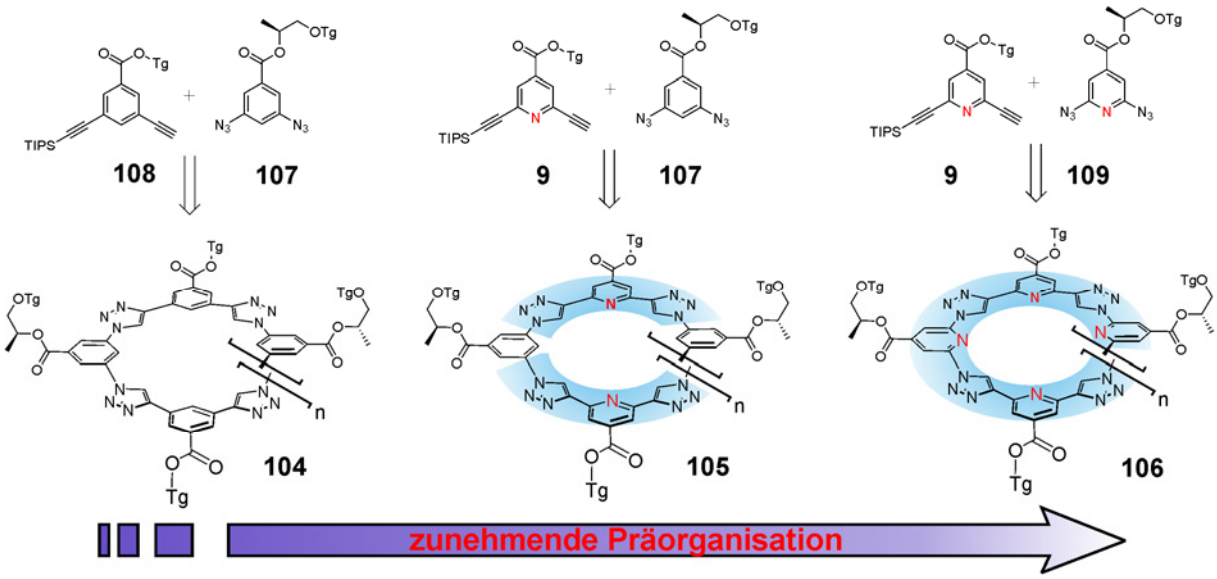


Abbildung 6–1: Drei auf dem 1,2,3-Triazolring basierende aromatische Oligomerenserien. Je höher der Anteil an Pyridinringen (Pyridin-N rot hervorgehoben) im Oligomerrückgrat, desto größer ist die helikale Präorganisation.

Der Anteil an Pyridinringen im Oligomerenrückgrat der Oligomere in Abbildung 6–1 nimmt von links nach rechts hin zu. Die links dargestellte Oligomerenserie **104** wird aus einem 1,3-Phenylendiazid **107** und 1,3-Diethynylphenylen **108** dargestellt und das Oligomerrückgrat besteht daher aus alternierenden Einheiten von Phenyl-*alt*-Triazol-Ringen. Startmaterialien der mittleren Serie **105** sind 1,3-Phenylendiazid **107** und 2,6- Diethynylpyridin **9**, das Oligomerenrückgrat setzt sich daher aus alternierenden Einheiten von Phenyl-*alt*-Triazol-*alt*-Pyridin-*alt*-Triazol-Ringen zusammen. Die rechts dargestellte Serie **106** besteht nur aus alternierenden Triazol- und Pyridinringen, Startmaterialien sind daher 2,6-Diethynylpyridin **9** und das 2,6-Pyridindiazid-Derivat **109**. Die Art der in dem Foldamerrückgrat vorkommenden aromatischen Ringe sollte einen starken Einfluss auf die Tendenz der Ausbildung von helikalen Konformationen haben (*vide infra*).

Prinzipiell gibt es verschiedene in biologischen und artifiziellen Foldamerstrukturen wirkende Kräfte und Wechselwirkungen, die dazu führen, dass statt eines ungeordneten Knäuels eine kompakte helikale Konformation eingenommen wird (vgl. Abbildung 6–2), wobei der Ausbildung einer geordneten Struktur immer ein entropischer Verlust durch Reduzierung der Freiheitsgrade einhergeht. Als die wichtigsten attraktiven Wechselwirkungen sind an dieser Stelle nicht-kovalente Wechselwirkungen wie Wasserstoffbrückenbindungen, elektrostatische Wechselwirkungen, sterische Packungseffekte und hydrophobe bzw. solvophobe Effekte genannt. Im Folgenden soll beschrieben werden, welche der Kräfte und Wechselwirkungen in den vorgestellten Oligomeren vermutlich primär wirken werden.

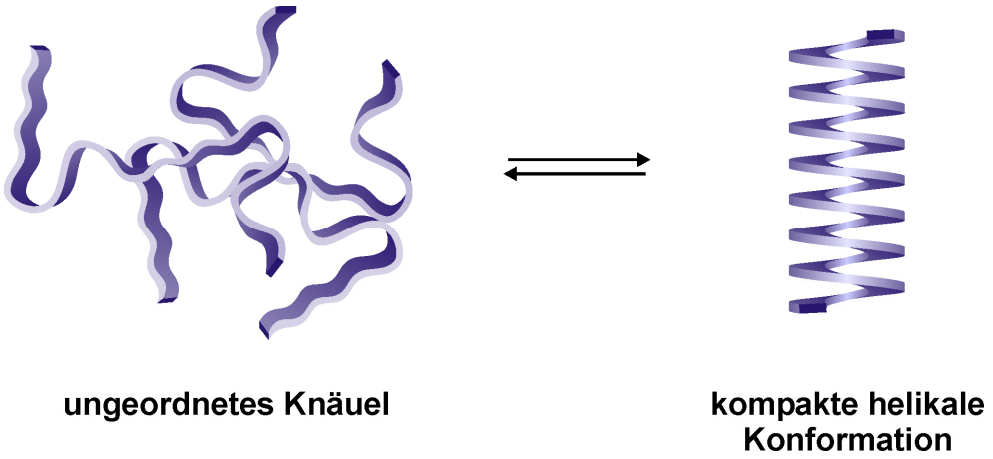


Abbildung 6–2: Übergang von einem ungeordneten Knäuel zu einer geordneten kompakten helikalen Konformation.

Alle hier vorgestellten Oligomerenstränge **104**, **105** und **106** besitzen aufgrund des (relativ) unpolaren Oligomerrückgrats und der angeknüpften polaren Oligo(ethylenglycol)-Seitenketten eine amphiphile Struktur. Aufgrund der Amphiphilie kann der solvophobe Effekt als eine Triebkraft für die Ausbildung von helikalen Konformationen wirken.[23,24] Zudem wurden polare Tri- und Tetraethylenglycol-Seitenketten an das Oligomerrückgrat geknüpft, um die Löslichkeit der Foldamersysteme zu garantieren. Des Weiteren ermöglicht der gezielte Einbau von chiralen Seitenketten die Verwendung der Circulardichroismus(CD)-Spektroskopie zur Untersuchung des Konformationsverhaltens der aromatischen Oligomere in Lösung. Ergänzend wird das helikale Faltungsverhalten mit der UV/vis-Absorptions- und Fluoreszenz-Spektroskopie sowie teilweise der dynamischen Lichtstreuung (DLS) vermessen.

In ausgebildeten helikalen Konformationen kommt es zu einer stabilisierenden π-π-Wechselwirkung der gestapelten aromatischen Ringe. Die intramolekulare Stapelung ist dann als hypochromer Effekt mit der UV/vis-Spektroskopie detektierbar. Diese Art der Triebkraft

der helikalen Faltung wirkt in allen drei Oligomersystemen, sollte in dem linken Foldamerstrang **104** jedoch eine der vorrangigen Triebkräfte der helikalen Faltung sein. Hier ist eine freie Rotation entlang aller ringverknüpfenden Bindungen möglich und das Oligomerrückgrat ist sehr flexibel verglichen mit den anderen Oligomerserien. Bei dem mittleren (**105**) und insbesondere dem rechten Foldamerstrang (**106**) wächst die Rigidität des Rückgrats durch Wahl der Oligomerbausteine des Foldamerrückgrats zunehmend an, so dass hier ein weiterer wesentlicher die helikale Struktur stabilisierender Faktor wirkt, der im Folgenden beschrieben werden soll.

In dem mittleren Foldamerstrang **105** sind alternierende Einheiten von Phenyl-*alt*-Triazol-*alt*-Pyridin-*alt*-Triazol-Ringen enthalten, deren Kombinationen in der bekannten Präorganisation der hufeisenförmigen 2,6-Bis(1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-Struktur (BTP-Struktur) resultiert. Dies ist in Abbildung 6–3 an einem Klickamer mit 17 aromatischen Ringen (**110**) anhand der blauen Farbhinterlegung verdeutlicht. Die rigiden BTP-Strukturen sind als helikogene Einheit in das Foldamerrückgrat eingebettet und über *meta*-verknüpfte Phenyleneinheiten miteinander verbunden, die als „Scharniere“ fungieren. Um von einer ungeordneten Anordnung, der Knäuel-Struktur, zu einer helikalen Konformation zu gelangen, bedarf es einer minimalen Anzahl von vier Rotationen entlang der *meta*-Phenylen-„Scharniere“.

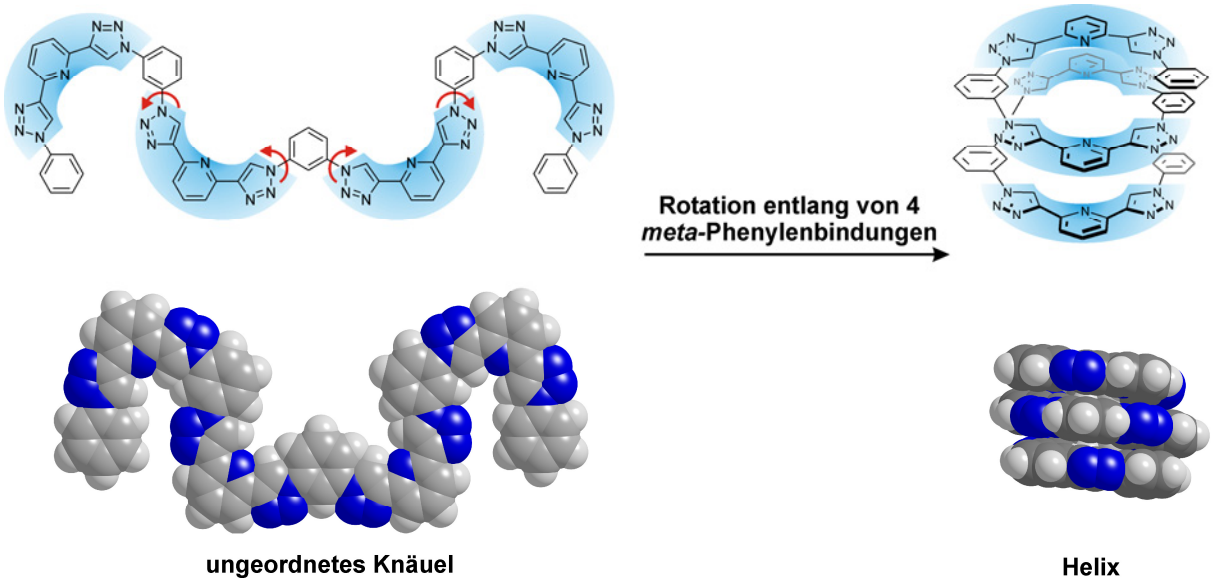


Abbildung 6–3: Oligomer mit 17 aromatischen Ringen der Oligomerensserie **105**: Die Rotation entlang von vier *meta*-Phenylenbindungen führt zu der Ausbildung einer helikalen Konformation (Seitenketten sind der Übersichtlichkeit wegen nicht dargestellt).

In der helikalen Struktur liegen die aromatischen Ringe übereinander und es treten stabilisierende intramolekulare π-π-Wechselwirkungen auf. Da das Oligomerrückgrat **105**

durch die eingebetteten BTP-Einheiten von Natur aus eine gewisse Rigidität besitzt, werden bei Einnahme einer helikalen Konformation weniger Freiheitsgrade eingebüßt als bei dem flexibleren Oligomerenstrang **104**.

Diese Strategie der Generierung helikaler Architekturen durch Verwendung von präorganisierten Molekülelementen ist an den von *Lehn* und Mitarbeitern entwickelten Ansatz des „Helizitäts-Codons“ angelehnt, der die starke Präferenz von Bipyridin und anderen Aza-arenen, in einer *anti*-Konformation vorzuliegen, nutzt.[25-27] Während in dem eben genannten Model **105** zumindest einige wenige Rotationsfreiheitsgrade vorliegen, die ein reversibles helikales Falten und Entfalten ermöglichen, sollte in dem rechte Oligomermodel **106** durch die Wahl der Bausteine eine vollkommen rigide Konformation vorliegen. Hier besteht das Foldamerrückgrat aus einer alternierenden Abfolge von ausschließlich Triazol- und Pyridinringen, die alle zueinander eine *transoide* Konformation einnehmen, in der alle N-Atome der benachbarten Ringe voneinander wegzeigen (Abbildung 6–1, blau hinterlegt). Dies sollte in der Einnahme einer stabilen helikalen Gesamtkonformation resultieren, ähnlich wie es von den helikalen Systemen von *Lehn*[25-27] oder *Huc*[28,29] bekannt ist.

Der Schwerpunkt der Arbeit ist die Untersuchung der Struktur-Eigenschaftsbeziehung der Oligomerrückgrate, also inwieweit sich die gezielt eingebrachte Rigidität in dem Rückgrat stabilisierend auf die Ausbildung einer helikalen Struktur auswirkt.

Zusätzlich soll ermittelt werden, inwieweit sich die Elektronendichte im Oligomerenrückgrat auf das helikale Faltungsverhalten der Oligomere auswirkt. Hierzu werden zwei Oligomerserien mit dem gleichen partiell rigiden Rückgrat **105** dargestellt, die sich in der Natur der angeknüpften Substituenten unterscheiden. Während Estersubstituenten an dem Oligomerrückgrat elektronenziehend wirken (**105**, Abbildung 6–4, mit blauer Kugel hinterlegt), erhöhen elektronenschiebende Ethersubstituenten (**111,** mit grüner Kugel hinterlegt) die Elektronendichte in dem Oligomerenrückgrat. Wie von *Moore* und Mitarbeitern in der Vergangenheit anhand inter- bzw. intramolekularer Stapelung von Phenylenringen in *m*-Phenylenethinylen-basierten Makrocyclen bzw. Foldameren gezeigt,[30,31] sollte sich die Elektronendichte im untersuchten Oligomerenrückgrat auf die π-π-Wechselwirkung der gestapelten (hetero)aromatischen Ringe und daher auf die Stabilität sowie Tendenz der Helixausbildung, auswirken.

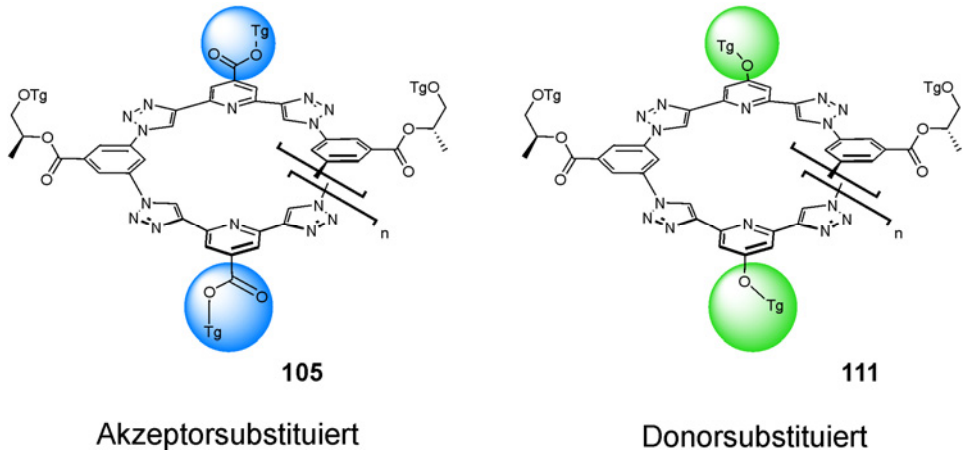


Abbildung 6–4: Akzeptor- und Donorsubstituierte Oligomerenstränge mit einem Triazol-*alt*-Pyridin-*alt*-Triazol-*alt*-Phenyl-Rückgrat.

Zusammenfassend sollen in dieser Arbeit vier verschiedene Oligomerenserien (vgl. Abbildung 6–5) synthetisiert werden. Die drei Oligomerenserien **104**, **105** und **106** besitzen unterschiedliche Oligomerenrückgrate, während sich die Oligomere **105** und **111** in der Art der angeknüpften Funktionalitäten voneinander unterscheiden. Von jeder Oligomerenserie sollen Oligomere unterschiedlicher Länge mit 9, 17 und 25 aromatischen Ringen dargestellt werden und das helikale Faltungsverhalten in Abhängigkeit von der Länge der Oligomere untersucht werden. Die Terminierung der Oligomerstränge erfolgt mit dem Arylmonoazid **112**. Es ist zu erwarten, dass die helikale Faltung umso stabiler ausfällt, je länger das Oligomer und je rigider das Foldamerrückgrat sind.

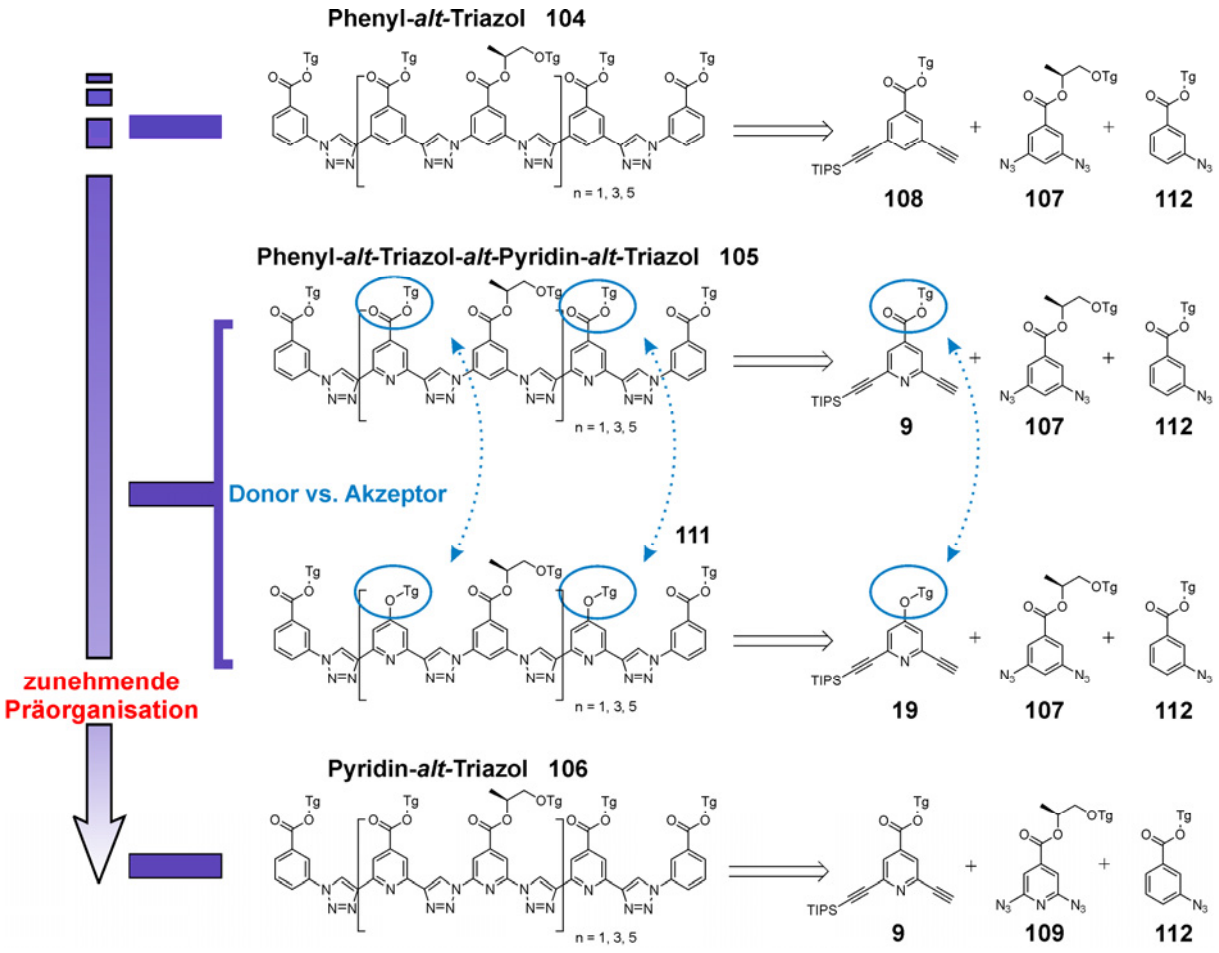


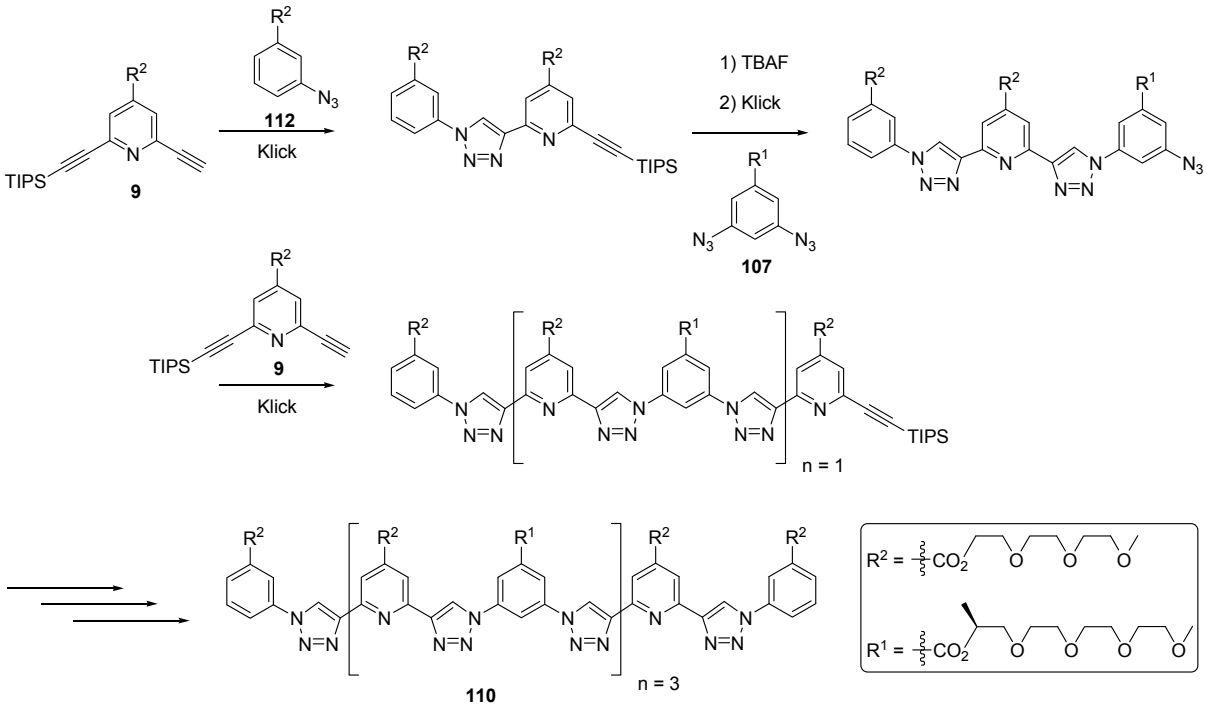
Abbildung 6–5: Vier verschiedene Oligomerenstränge; je höher der Pyridinanteil im Oligomerenrückgrat, desto größer der Grad der Präorganisation und damit der Rigidität. Die Substituenten am Oligomerenrückgrat haben ebenfalls einen Einfluss auf das Faltungsverhalten.

6.2 Synthesekonzept und Retrosynthese

Im Unterschied zu polymeren Foldameren, die eine polydisperse Molmassenverteilung besitzen, haben Oligomere eine genau definierte Molmasse. Diese ergibt sich aus der Art der Synthese, bei der die Oligomerenstränge schrittweise in definierten Reaktionssequenzen verlängert werden. Die kontrollierte, schrittweise Synthese wird ermöglicht durch die Verwendung einer blockierenden TIPS-Schutzgruppe an dem 1,3-Diethynylarylbaustein. Die Retrosynthese der Oligomerstränge **104**, **105**, **111** und **106** geht auf ein Aryldiazid und ein Diethynylaryl als kleinste Bauelemente zurück, wie sie in Abbildung 6–5 abgebildet sind.

Oligomerenstränge unterschiedlicher Länge können prinzipiell über zwei Synthesewege dargestellt werden. Zum einen gibt es das lineare Wachstum, bei dem der Strang in einer Richtung schrittweise wächst. Dies soll anhand der Oligomerenserie **105** kurz erläutert werden, die aus alternierenden Phenyl-*alt*-Triazol-*alt*-Pyridin-*alt*-Triazol-Einheiten besteht.

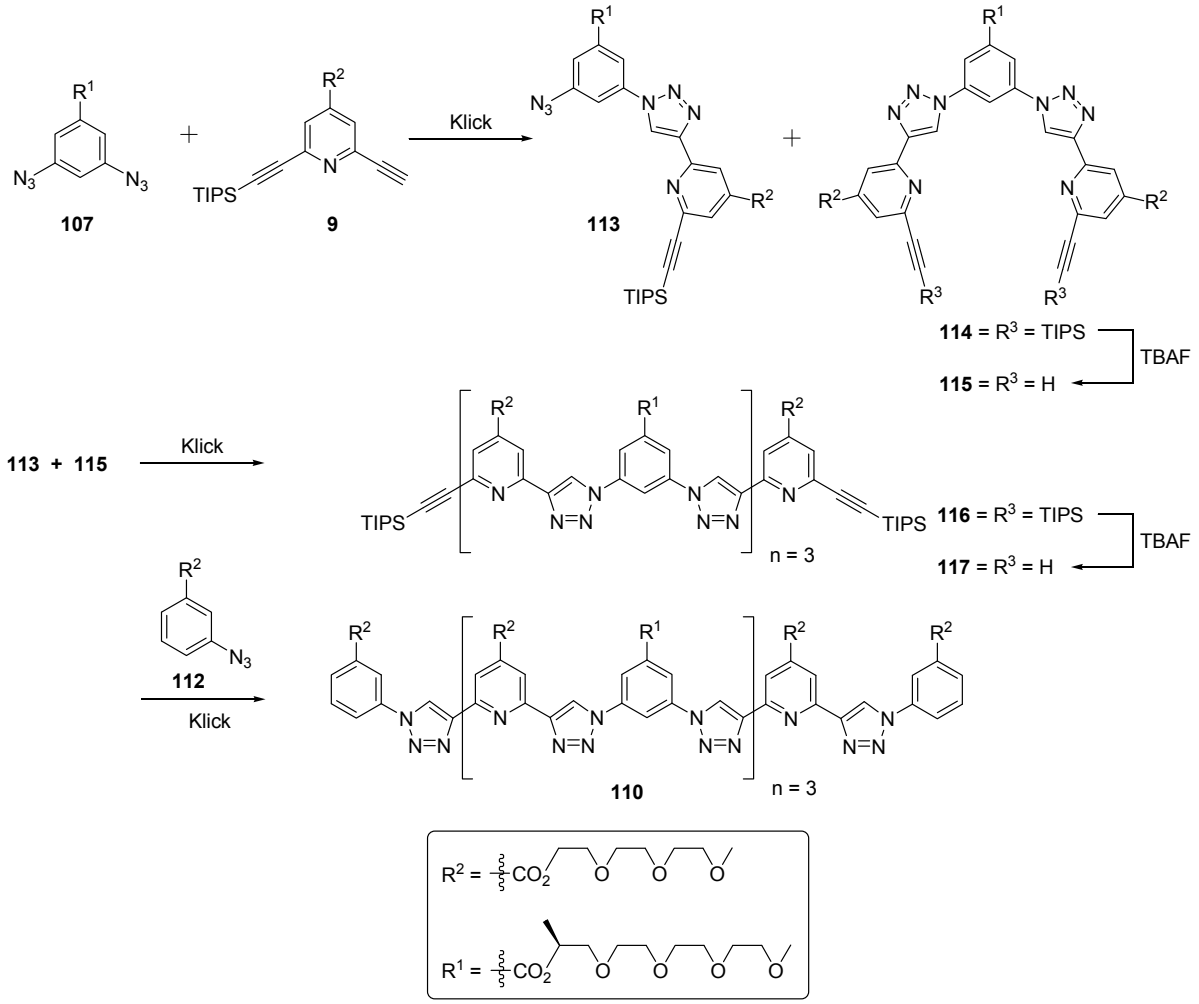
Wie in Schema 6–1 abgebildet, wird die freie Acetylengruppe des Diethynylaryls **9** mit einem Arylmonoazid **112** terminiert und es folgen als Reaktionsschritte die Aktivierung des Acetylens durch Abspaltung der TIPS-Schutzgruppe, Klick-Reaktion mit **107**, und erneute Klick-Kupplung mit **9** usw.. Bei jeder Reaktion ist auf einen vollständigen Reaktionsumsatz zu achten, da Fehlsequenzen aufgrund der geringen Polaritätsunterschiede längerer Oligomere nur schwer oder gar nicht abtrennbar sind. Zudem wirkt sich vorteilhaft aus die Reaktion so durchzuführen, dass der wachsende Oligomerenstrang zu einem großen Überschuss des Phenyldiazids **107** hinzugegeben wird, um die Gefahr der zweifachen Kupplung zu minimieren (ganz verhindern läßt sie sich wahrscheinlich nicht). Mit jeder Klick-Kupplung wird der Oligomerenstrang um zwei aromatische Einheiten verlängert (um den angeknüpften Aromatenring und den dabei entstehenden Triazolring). Zum Schluss erfolgt die Terminierung der Oligomerseite durch Klick-Reaktion mit dem Arylmonoazid **112**. Um so einen Oligomerenstrang mit beispielsweise 17 aromatischen Ringen zu generieren, müssen 11 Reaktionsschritte durchgeführt werden.



Schema 6–1: Schrittweise lineare Synthese des Oligomers **110** mit Hilfe der Klick-Reaktion.

Dem entgegen bedarf es bei dem bidirektionalem Wachstum wie es in Schema 6–2 dargestellt ist, nur 5 Reaktionsschritten ausgehend von den gleichen Monomerbausteinen **107** und **9**. In einem Syntheseschritt werden daraus die beiden makromolekularen Bausteine **113** und **114** gewonnen. Nach der Aktivierung der beiden Acetylene des Bausteins **114** durch Abspaltung

der TIPS-Schutzgruppen mit TBAF zu **115**, können weitere Klickreaktionen mit **113** folgen. Die Effizienz der Abspaltung der TIPS-Schutzgruppen konnte bereits bei der Modelreaktion der Synthese der unsymmetrischen BTP-Verbindung **51** gezeigt werden (Kapitel 4.4.3). Das Wachstum erfolgt bidirektional an beiden Enden der Verbindung **115** unter Ausnutzung der hohen Effizienz der Klick-Reaktion.

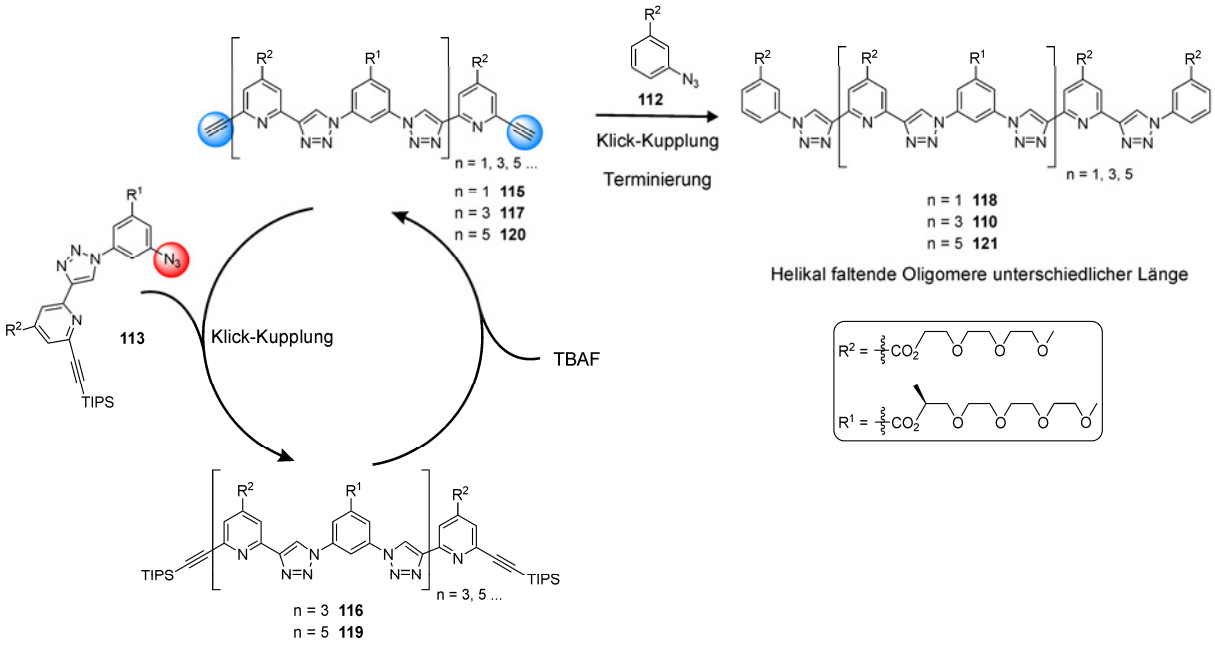


Schema 6–2: Das schrittweise bidirektionale Wachstum ermöglicht eine schnelle Synthese des Oligomerenstrangs **110**.

Mit jeder Klick-Kupplung wird der Strang um 8 aromatische Einheiten verlängert. Nach der Kupplung zu **116** erfolgt die Abspaltung der TIPS-Schutzgruppe mit TBAF (= Aktivierung zu **117**) gefolgt von der Terminierung beider Oligomer-Enden durch die Reaktion mit einem Arylmonoazid **112**. Anstelle von 11 Kupplungsschritten sind also bei dem bidirektionalen Wachstum nur 5 Reaktionen notwendig, um zu **110** zu gelangen. Gleichzeitig wird über diese Schutzgruppen-Strategie sichergestellt, dass nur die dafür vorgesehenen funktionellen Gruppen abreagieren können (während im linearen Wachstum immer die Gefahr einer

Zweifachkupplung mit dem Azid **107** besteht). Wenn notwendig, können Komponenten im Überschuss eingesetzt werden, um vollständige Umsetzungen zu garantieren.

Der größte Vorteil dieser Route gegenüber des linearen Synthesewegs und möglichen alternativen Routen ist, dass hierbei (theoretisch) die Möglichkeit besteht, den Reaktionscyclus aus Klickreaktions-Kupplung - Aktivierung - Klickreaktions-Kupplung beliebig häufig zu durchlaufen (Schema 6–3). Da in jedem Reaktionscyclus 8 aromatische Einheiten neu an den Oligomerenstrang geknüpft werden, sollten so sehr schnell, sehr effizient lange Oligomerenstränge darstellbar sein. Schema 6–3 soll folgend kurz erläutert werden: **115** kann entweder mit **112** zu dem terminierten Oligomer **118** umgesetzt werden oder mit **113** in einer Klick-Reaktion zu der Zwischenverbindung **116**. Diese wird durch Abspaltung der TIPS-Schutzgruppen aktiviert und in **117** überführt. **117** kann wiederum zu **110** terminiert werden oder über den Reaktionscyclus zu Zwischenverbindung **119** umgesetzt werden, aus dem sich **120** ergibt. **120** kann nun erneut den Reaktionscyclus durchlaufen oder zu dem Oligomer **121**, bestehend aus 25 aromatischen Einheiten, terminiert werden.

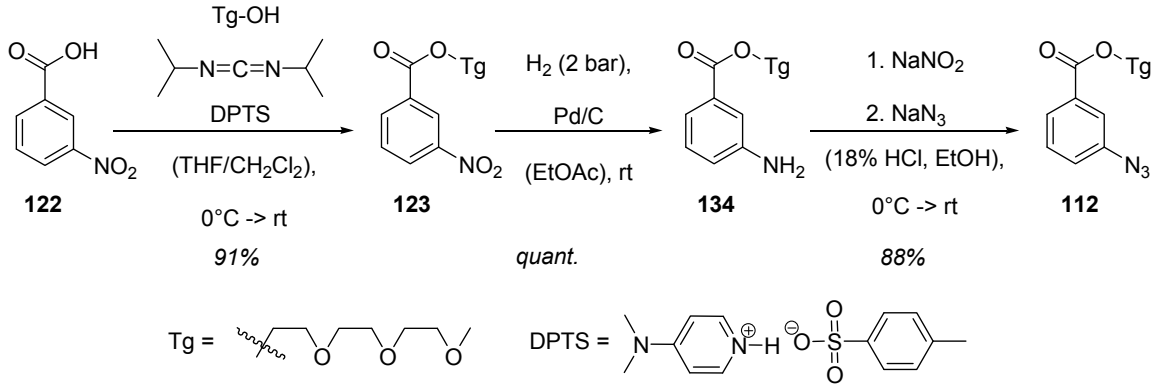


Schema 6–3: Repetitiver bidirektionaler Synthesecyclus für die effiziente Darstellung von Oligomeren unterschiedlicher Länge.

Aufgrund der eben genannten Vorteile des bidirektionalen Wachstums gegenüber anderen Syntheserouten wurde dieser Syntheseweg für die Darstellung der Oligomeren gewählt. Die in Abbildung 6–5 aufgeführten Oligomerenserien gehen auf die dort rechts abgebildeten Monomerbausteine zurück. Deren Synthese soll im Folgenden zunächst erläutert werden und anschließend folgt die Beschreibung der Darstellung der Oligomere.

6.2.1 Synthese der Monomerbausteine

Für die Synthese aller vier Oligomerenserien wird der gleiche 3-Azidobenzoesäureester **112** verwendet. Er dient der Terminierung der beiden Acetylenenden der Oligomerenstränge (Schema 6–2 bzw. Schema 6–3). Ausgehend von 3-Nitrobenzoesäure **122** wurde diese mit dem Alkohol Triethylenglycolmonomethylether **6** (Tg-OH) unter Verwendung von *N,N'*-Diisopropylcarbodiimid als Kupplungsreagenz und DPTS als Katalysator zu dem Ester **123** umgesetzt (Schema 6–4).



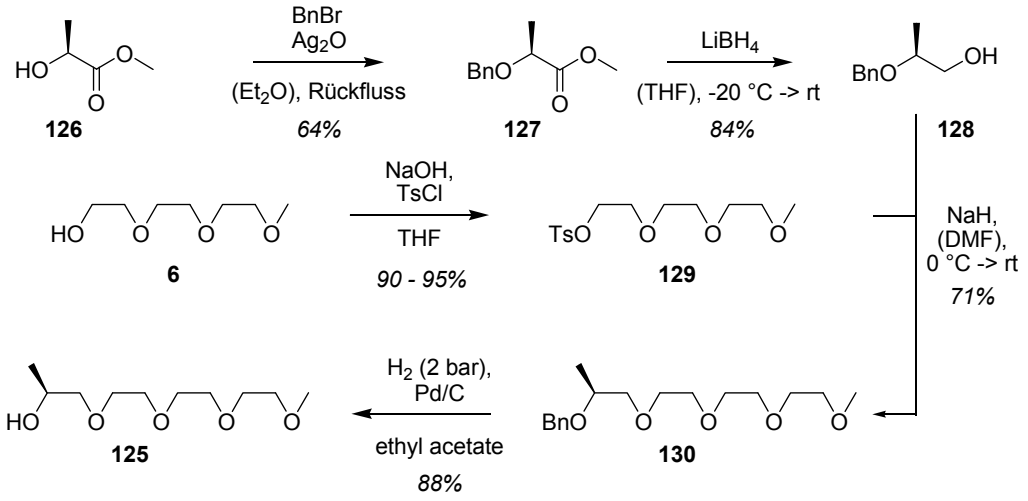
Schema 6–4: Synthese des 3-Azidobenzoesäureesters **112**.

Es folgte die Reduktion zu dem entsprechenden Anilinderivat **124** mit Palladium auf Aktivkohle bei 2 bar Wasserstoffdruck in quantitativer Ausbeute. Das Anilin **124** wurde in salzsaurer Lösung mit $NaNO_2$ in das Diazoniumsalz und nach Zugabe von NaN_3 in den 3-Azidobenzoesäureester **112** überführt.

Die Oligomerserien **104**, **105** und **111** gehen auf den chiralen 3,5-Diazidobenzoesäureester **107** zurück, unterscheiden sich aber in der Struktur der einzubauenden Acetylenbausteine.

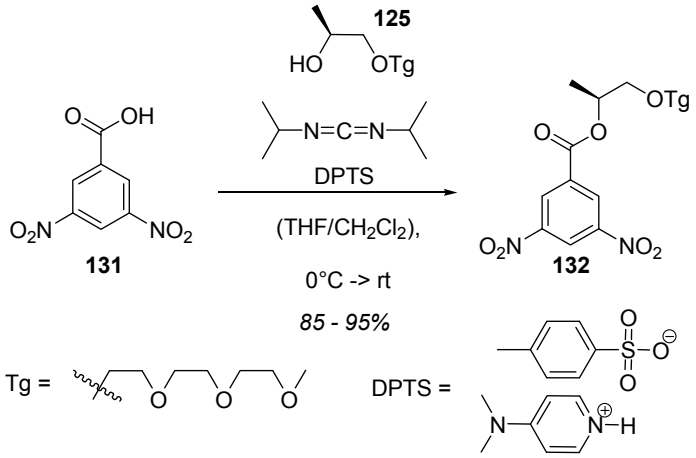
Der 3,5-Diazidobenzoesäureester **107** ist der Träger der chiralen Information, um später auf der Stufe der Oligomere die helikale Faltung mit Hilfe der CD-Spektroskopie vermessen zu können. Er trägt (2*S*)-4,7,10,13-Tetraoxatetradecan-2-ol (**125**) als chirale Seitenkette, die aus Triethylenglycol **6** und Milchsäuremethylester **126** synthetisiert wurde, wie in Schema 6–5 dargestellt ist.[10,32] Der Milchsäuremethylester **126** wurde in einer Williamschen Ethersynthese mit Benzylbromid umgesetzt und als Benzylether geschützt (**127**). Hierbei zeigte sich, dass Silber(I)oxid als sehr milde Base zu verwenden ist, um Racemisierung zu verhindern.[33] Mit Silberoxid verlief die Etherbildung unter vollständiger Retention der Konfiguration wie mit chiraler GC nachgewiesen wurde. Es folgte die Reduktion der Methylestergruppe mit $LiBH_4$ zum Alkohol **128**. Triethylenglykohol **6** wurde als Tosylat

aktiviert (**129**) und mit dem Alkohol **128** unter Verwendung von NaH als Base in den Ether **130** überführt. Es folgte die Abspaltung der Benzylschutzgruppe durch Hydrierung mit Pd/C bei 2 bar Wasserstoffdruck und der chirale Alkohol **125** wurde enantiomerenrein erhalten (Nachweis über chirale GC).



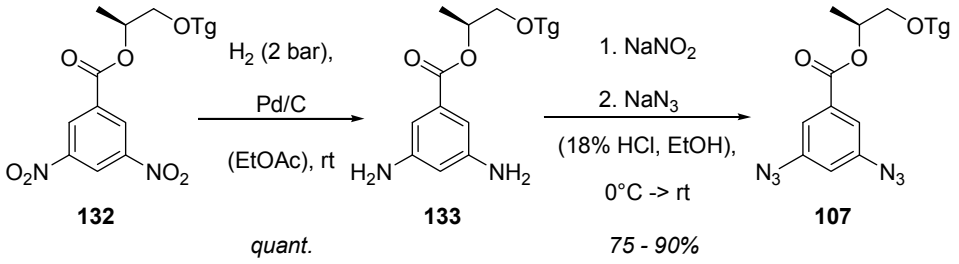
Schema 6–5: Synthese des chiralen Tetra(ethylenglycol)alkohols **125**.

Die chirale Seitenkette **125** wurde mit 3,5-Dinitrobenzoesäure **131** mit dem Kupplungsreagenz *N,N'*-Diisopropylcarbodiimid und 4-(Dimethylamino)pyridinium-4-toluolsulfonat (DPTS)[34] als Katalysator zu **132** verestert (Schema 6–6). Der Kupplungsschritt verlief unter vollständiger Retention der Konfiguration wie mit chiraler HPLC nachgewiesen wurde. Der chirale Ester **132** konnte in Ausbeuten oberhalb von 85% dargestellt werden.



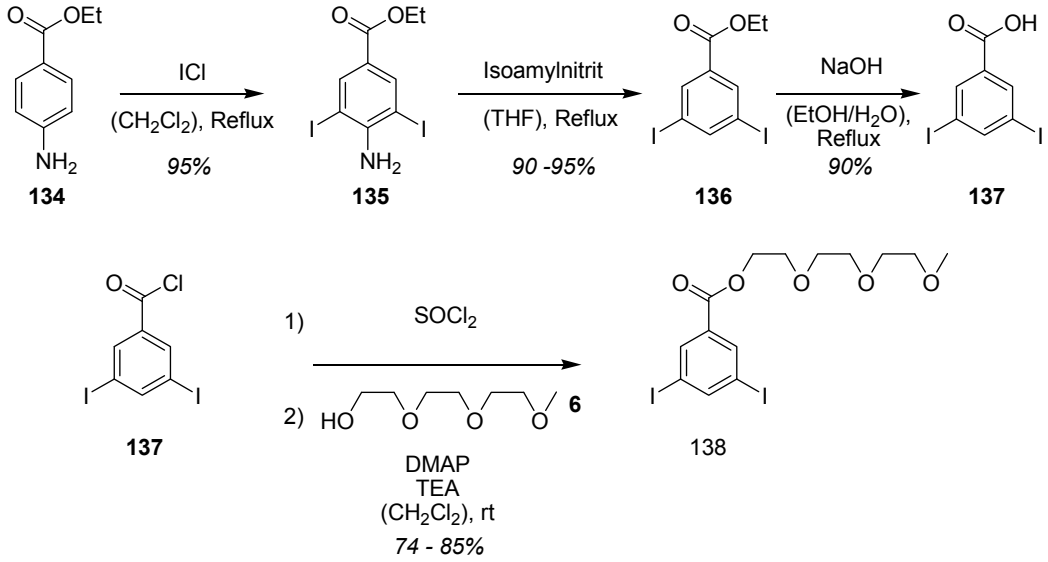
Schema 6–6: Synthese des chiralen 3,5-Dinitrobenzoesäureesters **132**.

Die beiden Nitrogruppen wurden mit Pd/C bei 2 bar Wasserstoffdruck reduziert und das Phenylendiamin **133** in quantitativer Ausbeute erhalten (Schema 6–7). In einer Diazotierungsreaktion in salzsaurer Lösung mit $NaNO_2$ gefolgt von der Zugabe von NaN_3 wurde das Phenylendiamin **133** in den chiralen 3,5-Diazidobenzoesäureester **107** überführt.



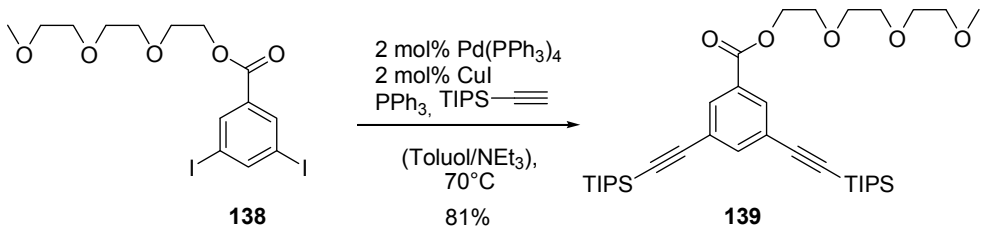
Schema 6–7: Synthese des chiralen 3,5-Diazidobenzoesäureesters **107** über die Diazotierungsreaktion.

Der 3,5-Diethynylbenzoesäureester **108** wird ausgehend von 4-Aminobenzoesäureethylester **134** dargestellt (Schema 6–8). **134** wurde mit Iodchlorid auf beiden Seiten *ortho* zu der Aminogruppe zu **135** iodiert (Schema 6–8).[35] Es folgte die reduktive Desaminierung mit Isoamylnitrit zu 3,5-Diiodobenzoesäureethylester **136**, basische Verseifung mit Natronlauge zu 3,5-Diiodobenzoesäure **137**[36] und die Überführung in den Ester **138** nach der Aktivierung mit Thionylchlorid.



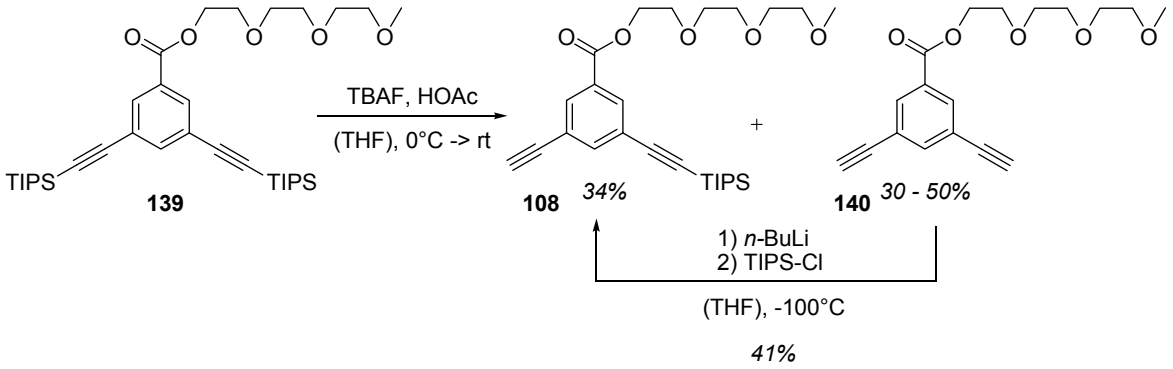
Schema 6–8: Synthese des 3,5-Diiodobenzoesäureesters **138**.

In einer *Sonogashira*-Kreuzkupplung wurde **138** mit TIPS-Acetylen unter Palladium(0)-Katalyse zu **139** in 81% Ausbeute umgesetzt (Schema 6–9).



Schema 6–9: *Sonogashira*-Kreuzkupplung mit TIPS-Acetylen zu Verbindung **139**.

An diesem wurde anschließend mit einem Äquivalent TBAF als Fluoridionendonor eine der beiden TIPS-Schutzgruppen abgespalten (Schema 6–10). Da die Entschützung einer statistischen Verteilung unterliegt, wurden neben dem Startmaterial der freie 3,5-Diethynylbenzoesäureester **140** in 30 – 50% Ausbeute isoliert, während das Produkt **108** in 30 – 34% Ausbeute erhalten werden konnte. Es zeigte sich, dass eine der beiden Acetylenfunktionalitäten der Verbindung **140** selektiv mit *n*-BuLi deprotoniert und mit TIPS-Cl geschützt werden kann. Über diesen Weg ist Verbindung **108** in 41% Ausbeute zugänglich.



Schema 6–10: Darstellung der Verbindung **108** über zwei Synthesewege.

Die Synthesen der beiden monogeschützen 2,6-Diethynylpyridin-Derivate **9** und **19** wurden bereits im Kapitel 4.2 bei der Synthese von BTP-Strukturen beschrieben.

Die Synthese der Pyridin-*alt*-Triazol-Oligomerenserie **106** (vgl. Abbildung 6–5) wird in dem separaten Kapitel 7 beschrieben, da sich die Darstellung von **109** oder ähnlicher 2,6-Diazidopyridin-Derivate als äußerst schwierig und bislang leider erfolglos herausstellte. Ebenso werden dort die Eignung hinsichtlich der Umsetzung in Klick-Reaktionen und die Eigenschaften der dargestellten Verbindungen diskutiert, die sich daraus ergeben.

6.2.2 Synthese der Oligomerenstränge

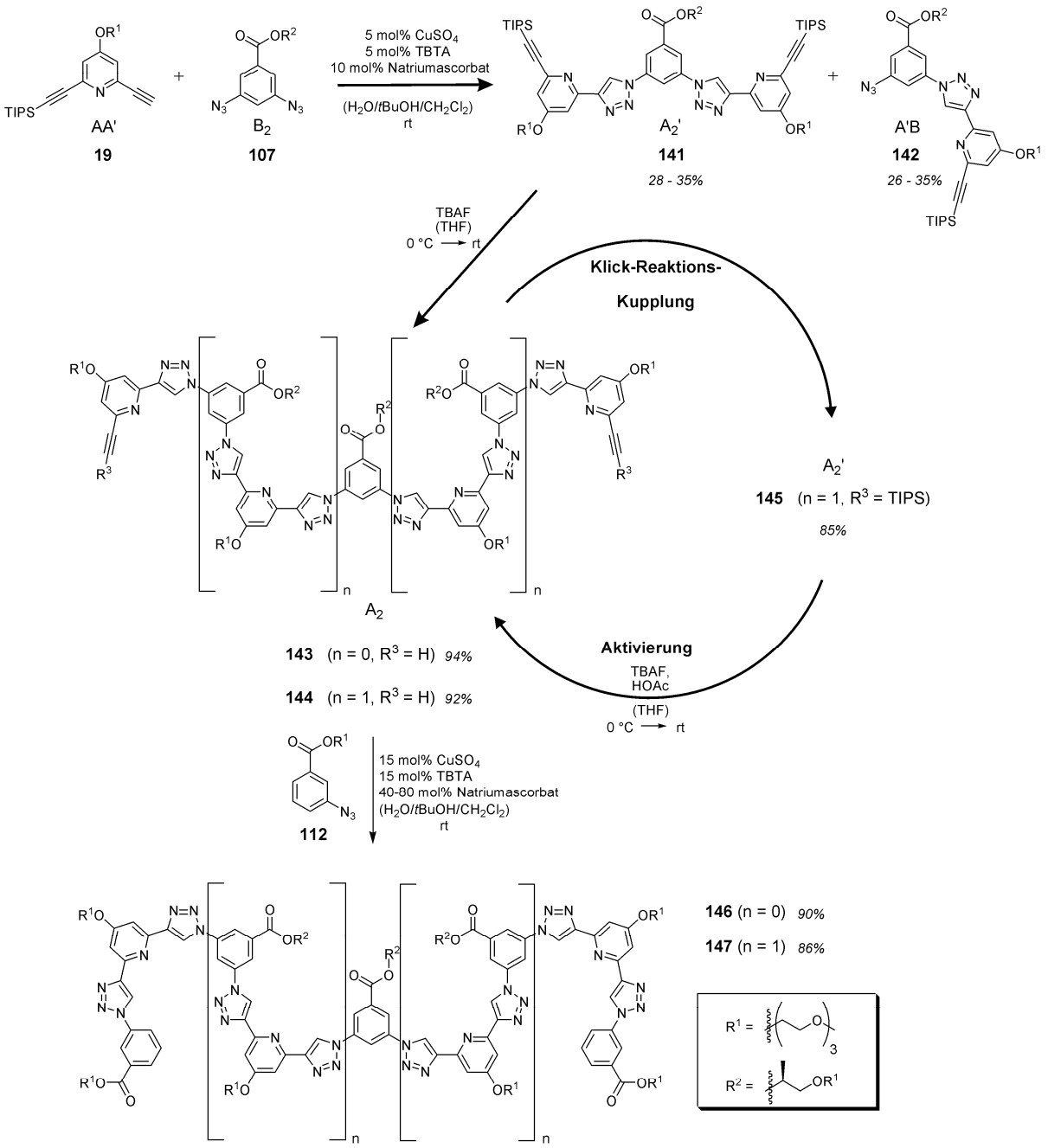
Aufgrund der Vorteile des bidirektionalen Wachstums der Oligomersynthese gegenüber anderen Synthesewegen, wurde diese Methodik als Darstellungsmethode gewählt (Schema 6–3). Hierbei sollten unter Verwendung von Schutzgruppen lange Oligomerenstränge kontrolliert, in wenigen Syntheseschritten effizient dargestellt. Die Monomerbausteine verfügen über polare Seitenketten, die in den entsprechenden oligomeren Strukturen für eine gute Löslichkeit sorgen. Zudem kann so der solvophobe Effekt für die helikale Faltung genutzt werden. Der gezielte Einbau von chiralen Seitenketten in das Oligomerenrückgrat ermöglicht es, die CD-Spektroskopie als Nachweis- und Untersuchungsmethode der helikalen Faltung verwenden zu können.

6.2.2.1 Synthese der Oligomerenserien mit dem Rückgrat 111

Zum Aufbau der Oligomerenstränge wurde der in Schema 6–3 dargestellte bidirektionale Synthesecyclus mit repetitiven Syntheseschritten verwendet. Dieser besteht aus sich abwechselnden Syntheseschritten von Klick-Reaktions-Kupplung und Protiodesilylierung mit TBAF.

Folgend ist zunächst die Darstellung von Oligomeren unterschiedlicher Länge der Oligomerserie **111** mit einem Oligomerenrückgrat bestehend aus Triazol-*alt*-Phenyl-*alt*-Triazol-*alt*-Pyridin beschrieben. Zunächst wurde das 2,6-Diethynylpyridin **19** (AA'-Monomer) mit dem Phenylbisazid **107** (B_2-Monomer) in einem 1:1 Verhältnis in einer Klick-Kupplung umgesetzt (Schema 6–11). Hierbei wurden der zentrale Baustein **141** (A_2') und das monogeschützte Monomer **142** (A'B) in einem Syntheseschritt in Ausbeuten von 28 - 35% erhalten. Für die Klick-Reaktion wurde das Syntheseprotokoll bestehend aus $CuSO_4$, Natriumascorbat und TBTA als Liganden verwendet (siehe Synthese der BTP-Verbindungen, Abschnitt 4.4.2). Der zentrale Baustein **141** (A_2') wurde durch Abspaltung der TIPS-Schutzgruppen für die folgende Klick-Reaktionen aktiviert (**143**, A_2). Die höheren Oligomere wurden in Reaktionssequenzen bestehend aus der Klick-Reaktions-Kupplung des ungeschützten Kerns **143** mit dem Monomer **142** um acht heteroaromatische Wiederholungseinheiten pro Sequenz verlängert. Es folgte die Entschützung der Oligomerzwischenstufe **145** zu **144** und schließlich die Terminierung der beiden aktivierten Oligomerenden mit dem Arylmonoazid **112** zu den Oligomeren **146** und **147**. Die Oligomere konnten in hohen Gesamtausbeuten von 90% und 86% erhalten werden, es stellte sich jedoch heraus, dass mit zunehmender Oligomerkettenlänge die Reaktion langsamer wurde und zum

Teil mehrere Tage bis zu der Beendigung brauchte. Nicht erfolgreich war die Darstellung höherer homologer Oligomere wie die Umsetzung von **144** mit **142** unter Verwendung des beschriebenen Syntheseprotokolls.



Schema 6–11: Synthese der Klickamere **146** und **147** durch einen bidirektionalen Wachstumsprozess, bestehend aus sich wiederholenden Sequenzen von 1) Kupplung mit dem A'B-Monomer **142** in einer Klick-Reaktion und 2) Entschützung sowie nachfolgender Terminierung der Oligomerrückgratenden mit **112**.

In Abbildung 6–6 ist das ^{1}H-NMR-Spektrum des Oligomers **146** mit 9 aromatischen Ringen dargestellt. Die Triazolprotonen *A* erscheinen als zwei übereinandergelagerte Singuletts bei

7.77 ppm, das Proton *B* des Chiralitätszentrums der chiralen Seitenkette als Multiplett bei 5.50 ppm. Die Methylengruppen *C* der nicht-chiralen Oligoethylenglycol-Seitenketten geben zwei getrennte Tripletts bei 4.48 ppm und 4.39 ppm. Ein Dublett bei 1.45 ppm stammt von der Methylgruppe des chiralen Zentrums der chiralen Seitenkette. Die relativen Größen der Integrale und auch die chemische Verschiebung der anderen nicht diskutierten Signale stimmen sehr gut mit der dargestellten Struktur überein. Die mit Stern gekennzeichneten Signale sind dem noch in Spuren enthaltenen TBTA-Liganden zuzuordnen, der der Reaktion zugesetzt wurde.

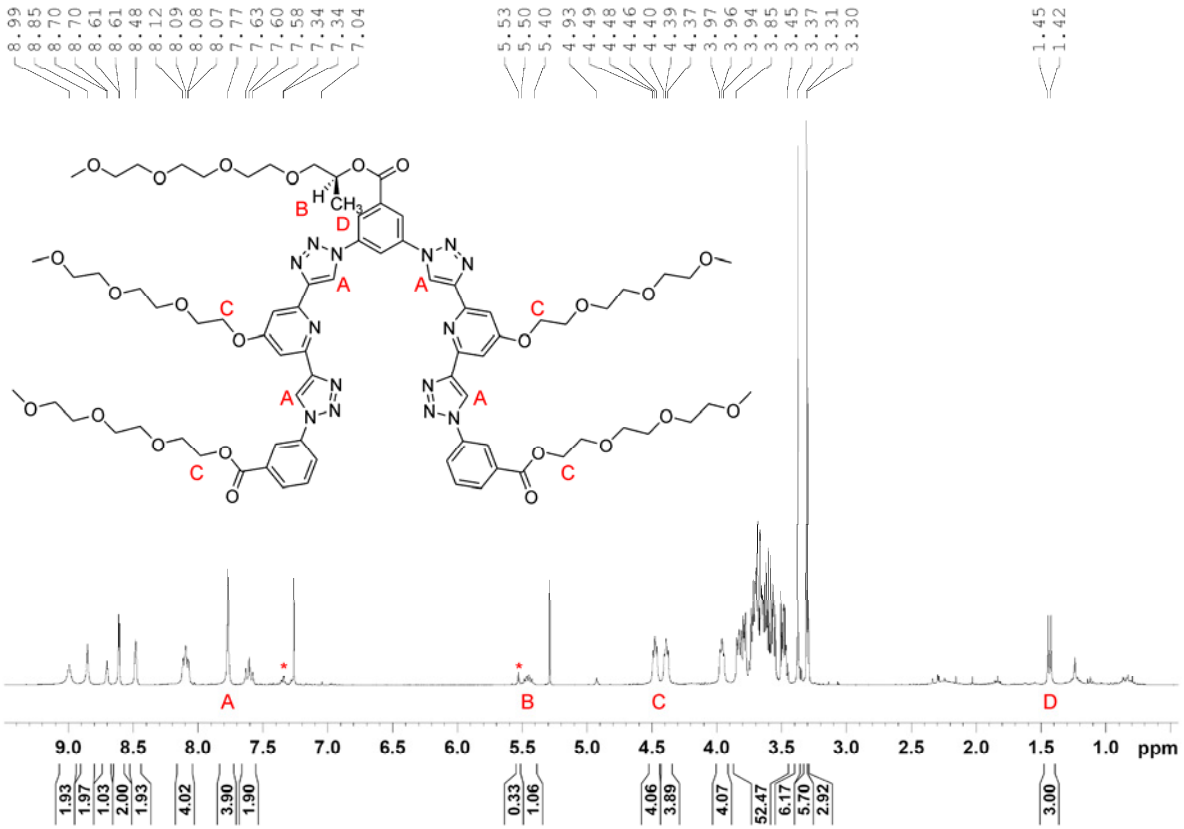


Abbildung 6–6: ^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 27 °C) des Oligomers **146** mit 9 aromatischen Ringen.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum des längeren Oligomers **144** mit 13 aromatischen Ringen weist eine entsprechend starke Ähnlichkeit zu dem ^{1}H-NMR-Spektrum des Oligomers **146** auf, ist jedoch komplexer aufgebaut (Abbildung 6–7). Viele Signalsätze haben die gleiche chemische Verschiebung und überlagern sich zu Multipletts. Auch anhand dieses ^{1}H-NMR-Spektrums ist die hohe Reinheit des Oligomers zu erkennen (lediglich Schlifffett ist enthalten und mit einem Stern gekennzeichnet). Dennoch sind die Signale für ein Makromolekül dieser Größe beachtlich gut aufgelöst und scharf.

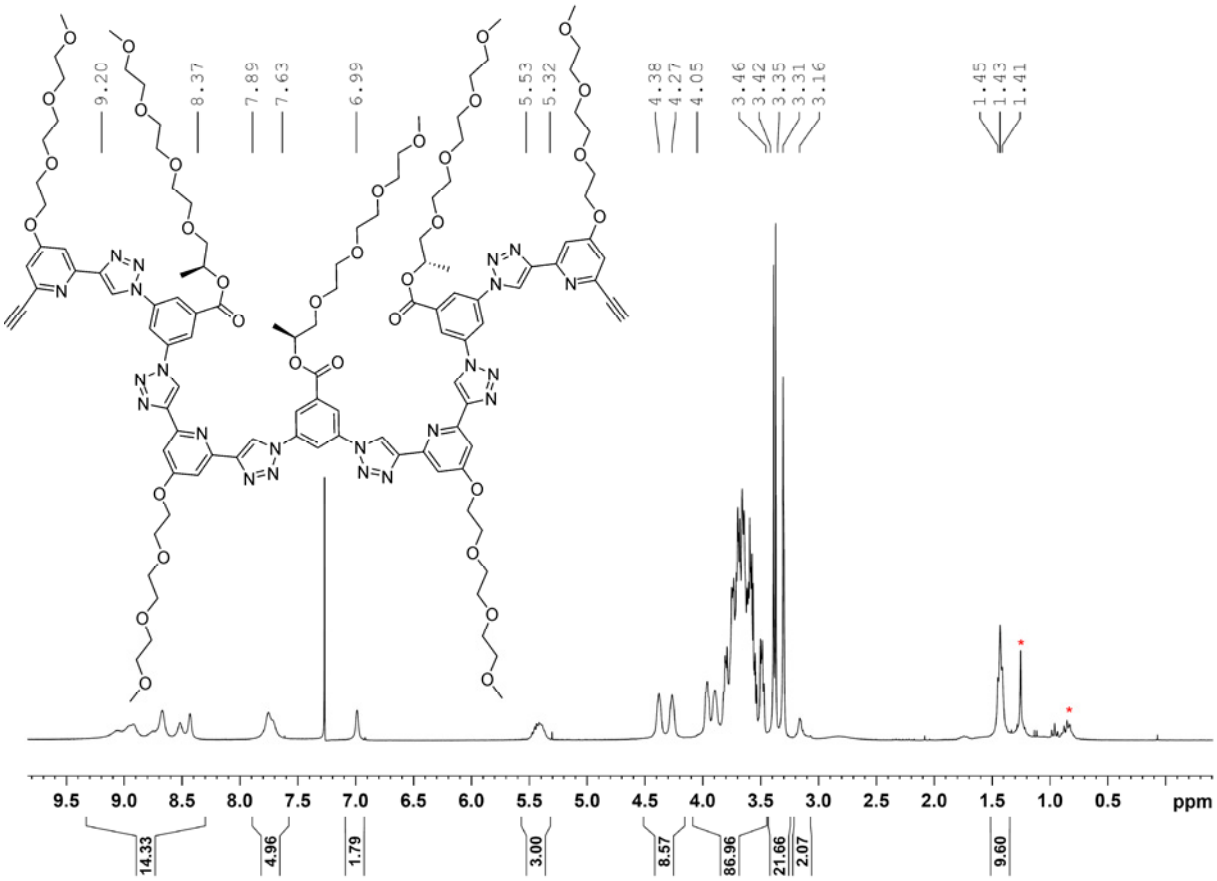


Abbildung 6–7: ^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 27 °C) des Oligomers **144** mit 13 aromatischen Ringen.

Während dessen treten im ^{1}H-NMR-Spektrum des terminierten längeren Oligomers **147** mit 17 aromatischen Ringen breite, nicht auflösbare Signale auf, die auf eine starke Aggregation hinweisen, die bei den für die ^{1}H-NMR-Spektroskopie benötigten hohen Konzentrationen im Millimolbereich (relativ zu den im Mikromolbereich bei opto-spektroskopischen Methoden benötigten Konzentrationen) auftritt. Daher ist eine Aussage über die Reinheit des Oligomers **147** nicht anhand des ^{1}H-NMR-Spektrums jedoch mit Hilfe der in Abbildung 6–8 dargestellten GPC-Analyse möglich.

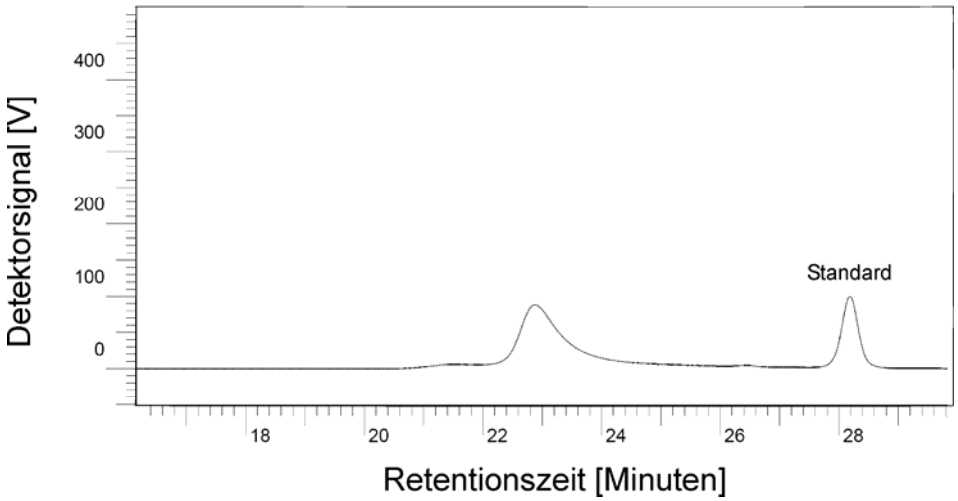


Abbildung 6–8: GPC-Analyse des Klickamers **147** mit 17 aromatischen Ringen (THF, 27 °C, Standard: 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methoxyphenol).

6.2.2.2 Synthese der Oligomerenserien mit dem Rückgrat 104 und 105

Obwohl sich das Syntheseprotokoll als universell anwendbar für die Darstellung verschiedenster BTP-Verbindungen erwiesen hatte und die Synthese der Ziel-Oligomere **146** und **147** damit in guten Ausbeuten gelang, wurden aber auch Einschränkungen dieser Synthese deutlich. Dies sind vor allem die langen Reaktionszeiten von bis zu mehreren Tagen. Zudem gelang die Synthese von längeren Oligomeren mit mehr als 17 aromatischen Ringen nicht und auch die Abtrennung des TBTA-Liganden war sehr aufwendig (und gelang bei der Synthese der Oligomerenserien **104** und **105** nicht mehr).

Vor diesem Hintergrund wurde für die Synthese der Oligomerserien **104** und **105** ein anderes Syntheseprotokoll mit leicht abtrennbaren Liganden entwickelt.

Es ist anzunehmen, dass das 2-Phasengemisch aus $^{tert}BuOH/H_2O/CH_2Cl_2$ sich bremsend auf den Reaktionsverlauf auswirken kann, da es möglicherweise zu einer Separation der Reaktionspartner untereinander oder von dem Katalysator führen könnte. Die Durchführung der Klick-Reaktion in wasserfreiem THF oder Acetonitril mit den Kupfer(I)-Quellen CuI, CuBr oder $Cu(CH_3CN)_4PF_6$ ($CuSO_4$ ist in den genannten Lösungsmitteln unlöslich) in Kombination mit den Liganden DIPEA, *N*,*N*,*N*',*N*'-Tetramethylethylendiamin (tmeda) oder *N*,*N*'-Dimethylethylendiamin (dmen) als Liganden, führten zu der Bildung von schwer abtrennbaren Nebenprodukten und konnten nicht mit den folgend beschriebenen Resultaten der Reaktionsdurchführung in wässrigen Medien konkurrieren.

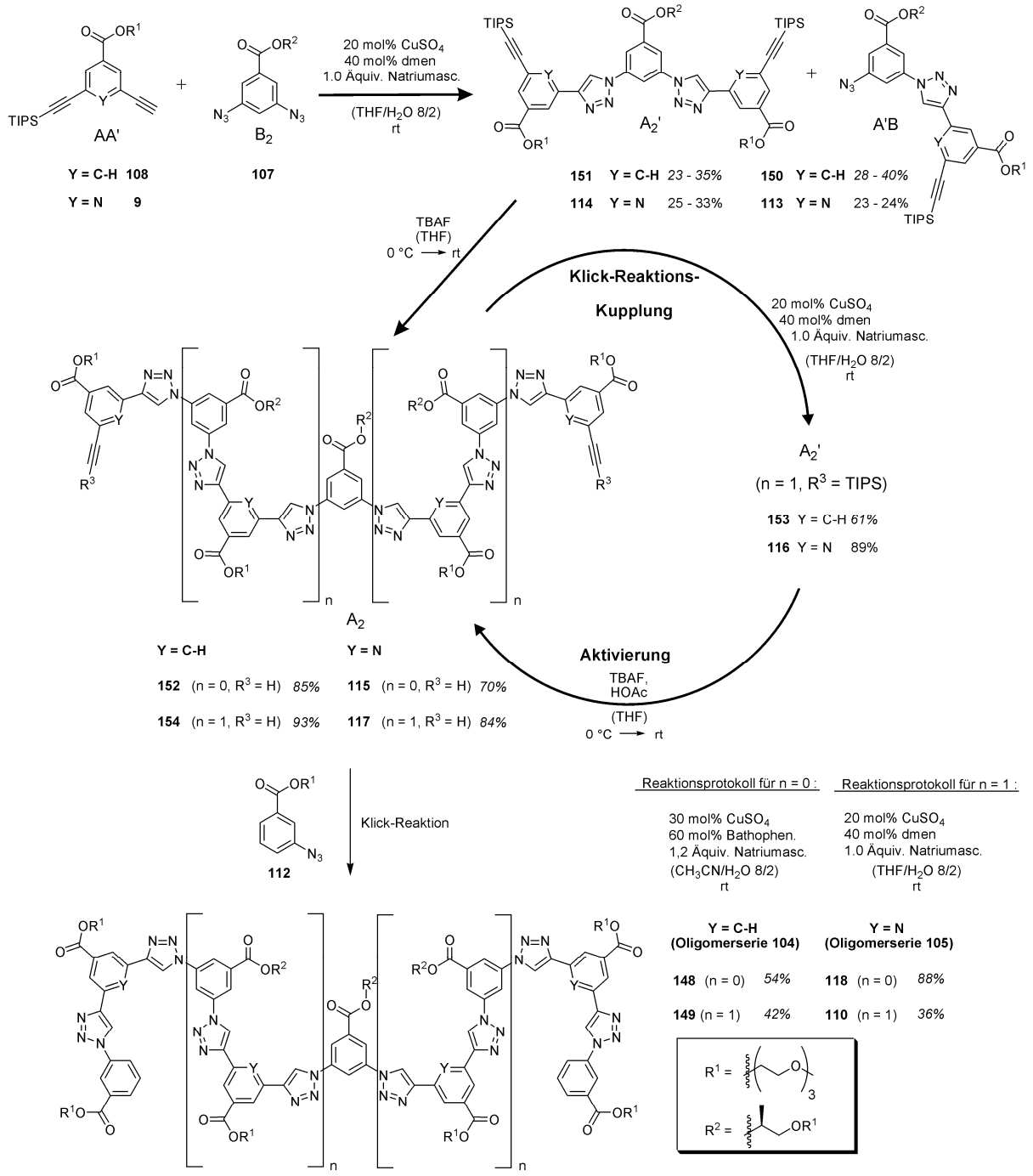
Anstelle des 2-Phasengemischs wurden wässrige Mischungen von DMF, CH_3CN und THF getestet. In wässrigem DMF (variierender Zusammensetzung) kam es zum Ausfallen der Reaktionskomponenten. Wässriges CH_3CN zeigte gute Ergebnisse, jedoch lösten sich die längeren Oligomere nicht mehr. Die besten Resultate zeigten die Reaktionen in Wasser - THF-Mischungen (THF/H_2O 8/2 bis 9/1), die alle Reaktionskomponenten vollständig zu lösen vermochten und eine schnelle Beendigung der Reaktion in Abhängigkeit von dem verwendeten Liganden ermöglichten.

Statt TBTA wurden andere Liganden auf ihre reaktionsbeschleunigende Wirkung bei der Oligomerensynthese getestet. Hauptaugenmerk lag bei der Verwendung von wasserlöslichen Liganden, die zum einen durch wässrige Aufarbeitung leicht entfernt werden können, zum anderen die Reaktionsführung in wässrigen Medien mit $CuSO_4$ und Natriumascorbat erlauben (letztere sind nur in wässrigen Medien löslich). Die Verwendung von DIPEA und *N*,*N*,*N*',*N*'-Tetramethylethylendiamin (tmeda) in der Klick-Reaktion zeigte keine vorteilhafte Wirkung.

Dinatrium-Bathophenanthrolindisulfonat,[37] ein von *Finn* verwendeter Ligand, um über die Klick-Reaktion biologisch aktive Moleküle an den Mosaik-Virus anzuknüpfen, zeigte eine reaktionsbeschleunigende Wirkung bei der Synthese kürzerer Oligomerer. Die Klickamere **118** und **148** mit 9 aromatischen Ringen konnten in mäßiger bis guter Ausbeute mit Hilfe des Bathophenanthrolindisulfonat-Liganden in wässrigem Acetonitril als Reaktionsmedium dargestellt werden. Bei der Reaktion zu höheren Oligomeren kam es jedoch zu der Bildung von schwer abtrennbaren Nebenprodukten.

Aufgrund der Unlöslichkeit der höheren oligomeren Zwischenstufen in diesem Lösungsmittelgemisch wurde die Reaktion dann in wässrigem THF mit *N*,*N*'-Dimethylethylendiamin (dmen) als Liganden durchgeführt. Die Reaktionszeit konnte auf 8 Stunden verringert werden. Die reaktionsbeschleunigende Wirkung des dmen-Liganden war so stark, dass vor dessen Zugabe zu der Reaktionslösung auf 0 °C gekühlt werden musste, da die stark exotherme Reaktion sonst zu einer teilweisen Zersetzung der Startmaterialien führte. Die Oligomerzwischenstufen konnten in mäßiger bis guter Ausbeute dargestellt werden, die längeren Klickamere **110** und **149** mit 17 aromatischen Ringen in moderater Ausbeute von 36% bzw. 42%. Es wurde wieder der in Schema 6–12 dargestellte Reaktionscyclus verwendet. Da Nebenprodukte in nur vernachlässigbaren Mengen isoliert werden konnten und daher nicht die verringerte Ausbeute begründen, ist anzunehmen, dass einige der Esterfunktionalitäten der Oligomere während der Reaktion verseift wurden. Die Verseifungs-Produkte sind so gut wasserlöslich, dass sie während der wässrigen Aufarbeitung zum

Entfernen der Kupferionen mit EDTA-Lösung in der wässrigen Phase verblieben und sich daher einer näheren Charaktertisierung entzogen. Auch mit den veränderten Reaktionsprotokollen konnten keine höheren Homologe als die 17mere **110** und **149** dargestellt werden.



Schema 6–12: Verwendung des bidirektionalen Wachstumsprozesses für die Synthese der Klickamere **148** und **149** sowie **118** und **110** der beiden Oligomerserien **104** und **105**. Für die Klick-Reaktionen wurden zwei verschiedene Reaktionsprotokolle mit Dinatrium-Bathophenanthrolindisulfonat[37] oder *N,N'*-Dimethylethylendiamin (dmen) verwendet.

Die gegenüber der Oligomerenserie **111** geringere Stabilität der Oligomerenserien **104** und **105** bedingt durch eine beispielsweise höhere Anfälligkeit der Verseifung einer Esterfunktionalität macht sich nicht nur in den geringeren Ausbeuten der Klick-Reaktion, sondern auch bei der TBAF-Entschützung bemerkbar. Um die eventuell eintretende Verseifungsreaktion zu unterbinden, wurde die Klick-Reaktion zu Klickamer **116** in einem auf pH-Wert 7.5 gepufferten wässrigen System unter ansonsten gleichen Reaktionsbedingungen durchgeführt. Jedoch verlief die Klick-Reaktion unter diesen Bedingungen sehr langsam (2 Tage) und nicht vollständig bis zu dem zweifachgekuppelten Produkt **116**, so dass unklar bleibt, ob die Verseifung der Esterfunktionalitäten der Seitenketten verantwortlich ist für die niedrigere Ausbeute.

Die Ziel-Klickamere sowie Oligomerzwischenstufen beider Serien **104** und **105** wurden in hoher Reinheit isoliert, wie mit NMR- und GPC-Messungen nachgewiesen wurde. Die übereinandergelegten GPC-Messungen sind in Abbildung 6–9 dargestellt.

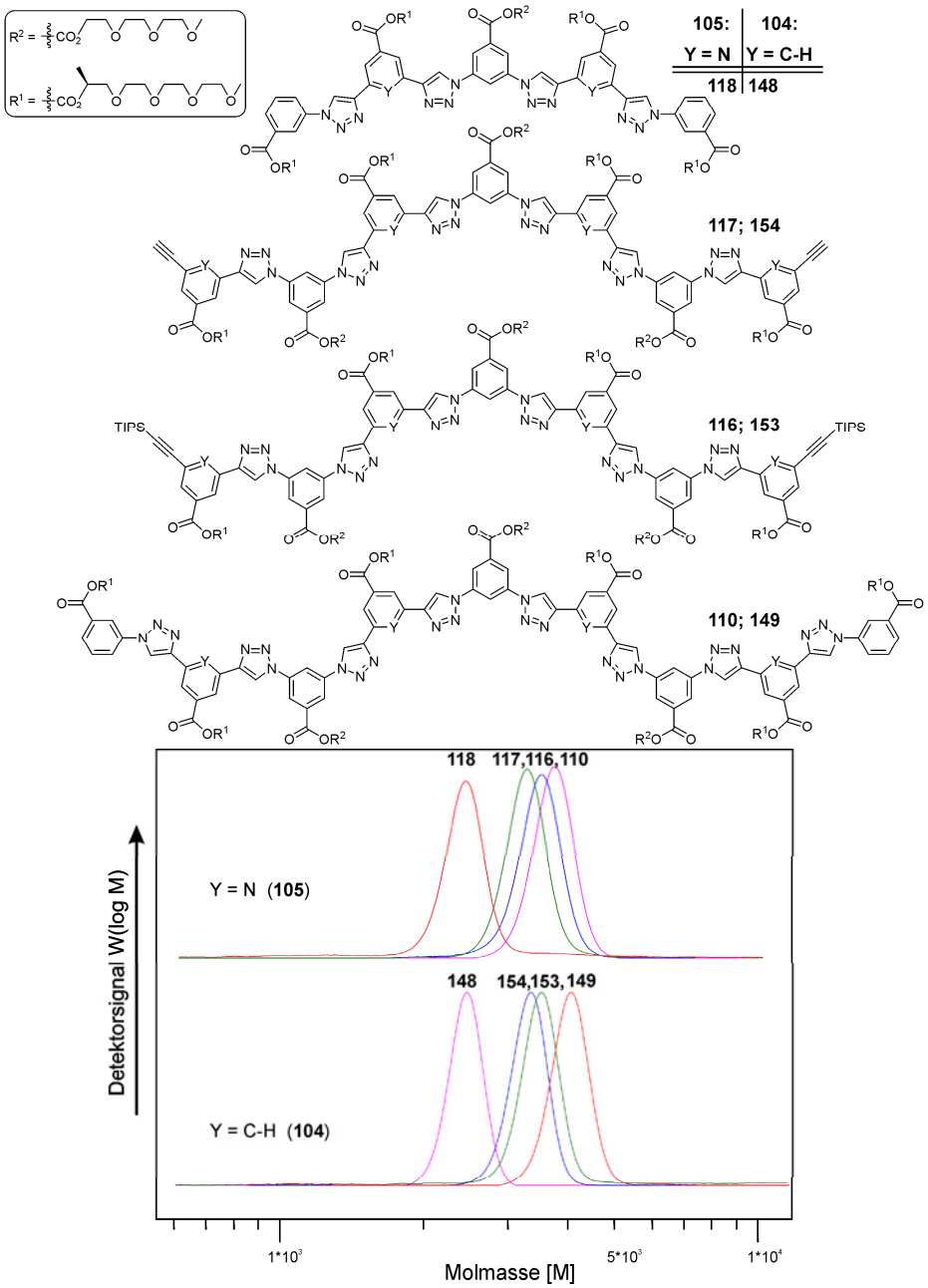


Abbildung 6–9: Übereinandergelagerte GPC-Spektren (DMF, 70 °C, Standard: 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methoxyphenol, RI-Detektion) der beiden Oligomerserien **104** und **105**.

Sie belegen die hohe Reinheit der Klickamere und zudem veranschaulicht die Abfolge der Signale im GPC-Spektrum die steigende Molmasse der Oligomere, die bei der Oligomerenserie **104** von **148** über **154**, **153** zu **149** zunimmt bzw. bei der Oligomerenserie **105** von **118** über **117**, **116** zu **110**.

Da die Synthese des 2,6-Pyridinbisazids **109** wie bereits im Kapitel 6.2.1 geschildert, nicht gelang, und sich die Darstellung ähnlicher Derivate als sehr schwierig herausstellte, ist deren Synthese und die Umsetzung in Klick-Reaktionen in einem separaten Kapitel 7 beschrieben.

Begleitend zu den spektroskopischen Untersuchungen der Oligomerenserien mit dem Rückgrat **104** und **105** wurden Kraftfeld-Rechnungen durchgeführt.

6.3 Berechnungen der Strukturen der Oligomere

In Zusammenarbeit mit *Matthias Wohlgemuth* der Arbeitsgruppe *Bonačić-Koutecký* der Humboldt-Universität zu Berlin wurden Kraftfeld-Rechnungen durchgeführt, um das helikale Faltungsverhalten abschätzen zu können und einen Einblick in die Strukturen der helikalen Architekturen zu erhalten. Die relative Stabilität der helikalen Faltung der Oligomere wurde in Abhängigkeit von dem Oligomerenrückgrat sowie der Oligomerenlänge ermittelt. Schwerpunkt der Berechnung war die Studie, ob und inwieweit sich die Rigidität des Oligomerrückgrats **105**, in den die präorganisierten BTP-Strukturen implementiert werden, im Vergleich zu dem flexiblen Oligomerenrückgrat **104** auf das helikale Faltungsverhalten auswirkt. Um die makromolekularen Strukturen mit vertretbarem Rechenaufwand beschreiben zu können, wurden die Parameter kleinerer Modellverbindungen quantenmechanisch mittels DFT optimiert, eine Schwingungsanalyse mittels DFT durchgeführt und diese Daten für die Optimierung des Kraftfelds genutzt. Die auf diese Weise optimierte Zielfunktion wurde verwendet, um die Oligomer-Strukturen mit den Rückgraten **104** und **105** in einem OPLS-AA Kraftfeld molekular-mechanisch zu ermitteln und die Energie in Abhängigkeit von der Länge der Oligomere in der gefalteten und entfalteten Form zu berechnen.

6.3.1 Vorbetrachtungen

Kraftfelder stellen einen rein klassisch-mechanischen Ansatz zur Berechnung von Molekülenergien dar. Unter Vernachlässigung der elektronischen Energie wird die Gesamtenergie (V_{MM}) als Summe von Energiebeiträgen für innere Freiheitsgrade wie Bindungsstreckung (V_{str}), Winkelbiegung (V_{bend}) und Torsion (V_{tors}), sowie für nichtbindende Anteile wie Ladungswechselwirkung (V_{cc}) und Van-der-Waals-Wechselwirkung (V_{Vdw}) erhalten:

$$V_{MM} = V_{str} + V_{bend} + V_{tors} + V_{cc} + V_{Vdw}$$

Die Wechselwirkungen molekularer Systeme mit Lösungsmitteln haben einen großen Einfluss auf deren Energie. Diese sogenannten Lösungsmitteleffekte können im Rahmen der Kraftfeldmethoden durch eine explizite Einbeziehung von Lösungsmittelmolekülen erreicht werden, was jedoch rechnerisch aufwendig ist. Alternativ kann das Lösungsmittel als

Kontinuum aufgefasst werden, in dem das solvatisierte Molekül eine Kavität erzeugt. Das Kontinuum wirkt nun mit einer konstanten Kraft (Kavitätspotential), die durch die lösungsmittelspezifische Dielektrizitätskonstante ε bestimmt wird, auf diese Kavität und erhöht dadurch die Energie des Moleküls. Die Kavität, die durch das Molekül erzeugt wird, kann als homogen geladene Kugel mit einer Ladungsdichte ρ(r) betrachtet werden. Das Kavitätspotential (V_{cav}) geht als energieanhebender Teil mit in die Gesamtenergie (V_{MM}) ein. Dem entgegen, also energieabsenkend, wirkt die von der Größe der Kavität unabhängige Bornpolarisierung (V_{pol}). Sie beschreibt die Solvatationsenergie, die durch die Polarisierung der Elektronenwolke des gelösten Moleküls frei wird. Beide konträr wirkenden Kräfte fließen in die Gesamtenergie des Moleküls ein, so dass sich letztlich folgender Term ergibt:

$$V_{MM} = V_{str} + V_{bend} + V_{tors} + V_{cc} + V_{Vdw} + V_{cav} + V_{pol}$$

Schwache intermolekulare Wechselwirkungen wie Wasserstoff-Brückenbindungen oder Dipol-Dipol-Wechselwirkungen bleiben allerdings im Rahmen dieser Theorie unbetrachtet.

Für die Beschreibung eines Moleküls mittels Kraftfeldern ist die Delokalisierung von Elektronen äußerst wichtig. Um inkonsistenter Parametrisierung vorzubeugen, muss überprüft werden, inwieweit Elektronen eines Systems delokalisiert sind. *Herges* et al. haben die sogenannte AICD (anisotropic induced current density)-Methode entwickelt, mit der es möglich ist, die Delokalisierung von Elektronen in einem Molekül theoretisch zu bestimmen.[38,39] Trifft ein Magnetfeld auf bewegte Ladungen, so wird dem einstrahlenden Magnetfeld ein entgegengesetztes magnetisches Moment induziert. Dies wird beispielsweise bei der Durchführung von NMR-Experimenten an aromatischen Molekülen beobachtet, in denen es durch das induzierte Magnetfeld zu einer Tieffeldverschiebung des NMR-Signals kommt. Durch die von *Herges* entwickelte Methode können delokalisierte von lokalisierten Elektronen unterschieden werden und durch die Anisotropiefläche sichtbar gemacht werden.

Um den Grad der Delokalisierung der π-Elektronen der vorliegenden Oligomersysteme zu bestimmen, wurde eine AICD Rechnung für das 3mer (**155**) der Klickamerserie **104** durchgeführt (Abbildung 6–10). Mittels DFT wurde die Struktur des 3mers optimiert und anschließend durch NMR Berechnungen die induzierte Stromdichte berechnet.[40] Im Ergebnis ist zu erkennen, dass die Feldvektoren des induzierten magnetischen Moments und die Anisotropiefläche, also die Flächen der delokalisierten Elektronen, über das gesamte Molekül verteilt sind. Hieraus lässt sich zumindest aus theoretischer Sicht schließen, dass die π-Elektronen komplett delokalisiert sind, keine Kreuzkonjugation zwischen den Ringen vorliegt und alle Atome ihren Hybridisierungszustand beibehalten. Anhand der Ergebnisse

des Models **155** lässt sich folgern, dass auch die längeren Oligomerstränge eine aromatische Konjugation aufweisen.

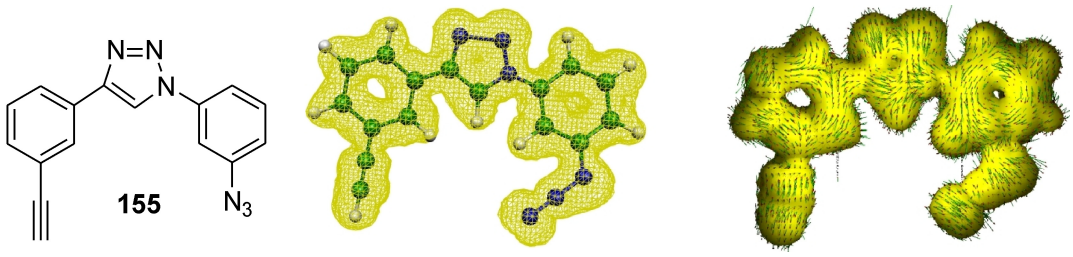


Abbildung 6–10: AICD Berechnung des 3mers **155** der Oligomerenserie **104**. Isofläche (links) und Isofläche mit Feldvektoren (rechts).

Zur Beschreibung der Struktur der Oligomerenserien wurde von dem sogenannten OPLS-AA (Optimized Potential for Liquid Simulations for All Atoms)-Kraftfeld ausgegangen.[41-43] Es bietet einen großen Satz an vorparametrisierten Atomen und Atomtypen und wurde bereits erfolgreich für ähnliche Anwendungen eingesetzt.[44]

Auf Grund fehlender bzw. unzureichender Parametrisierung des zu beschreibenden Systems (so existieren z.B. keine publizierten Kraftkonstanten für 1,2,3-Triazol) wurden, wie eingangs beschrieben, weitere individuelle Parameter anhand der Struktur des 3mers **155** quantenmechanisch mittels DFT berechnet und für die Optimierung des Kraftfeldes genutzt.

Die Strukturen verschiedener Oligomere der beiden Oligomerserien **104** und **105** wurden mittels des durch die oben ermittelten Parameter modizierten OPLS-AA Kraftfelds molekular-mechanisch optimiert und anschließend die Energie in Abhängigkeit von der Länge der Oligomere (Anzahl der Ringe) berechnet. Um den Rechenaufwand in Grenzen zu halten, wurden keine Seitenketten in der Rechnung berücksichtigt. Zur Simulation des Lösungsmittels wurde ein Kontinuummodell mit der Dielektrizitätskonstante für Wasser angewendet.

6.3.2 Kraftfeldrechnungen in der Gasphase

In Abbildung 6–11 sind links die Energien der Oligomere der Oligomerenserie **104** und rechts die der Oligomerenserie **105** (Berechnung ohne Seitenketten) in helikal gefalteter Form in Abhängigkeit von der Oligomerenlänge aufgetragen und außerdem in die Einzelkomponenten (Bindungsstreckung, Winkelbiegung etc.) aufgetrennt. Beiden Systemen ist gemeinsam, dass die Gesamtenergie zunächst linear ansteigt und hauptsächlich durch die strukturellen Energiebeiträge (Bindungsstreckung, Winkelbiegung und Torsion) gespeist werden.

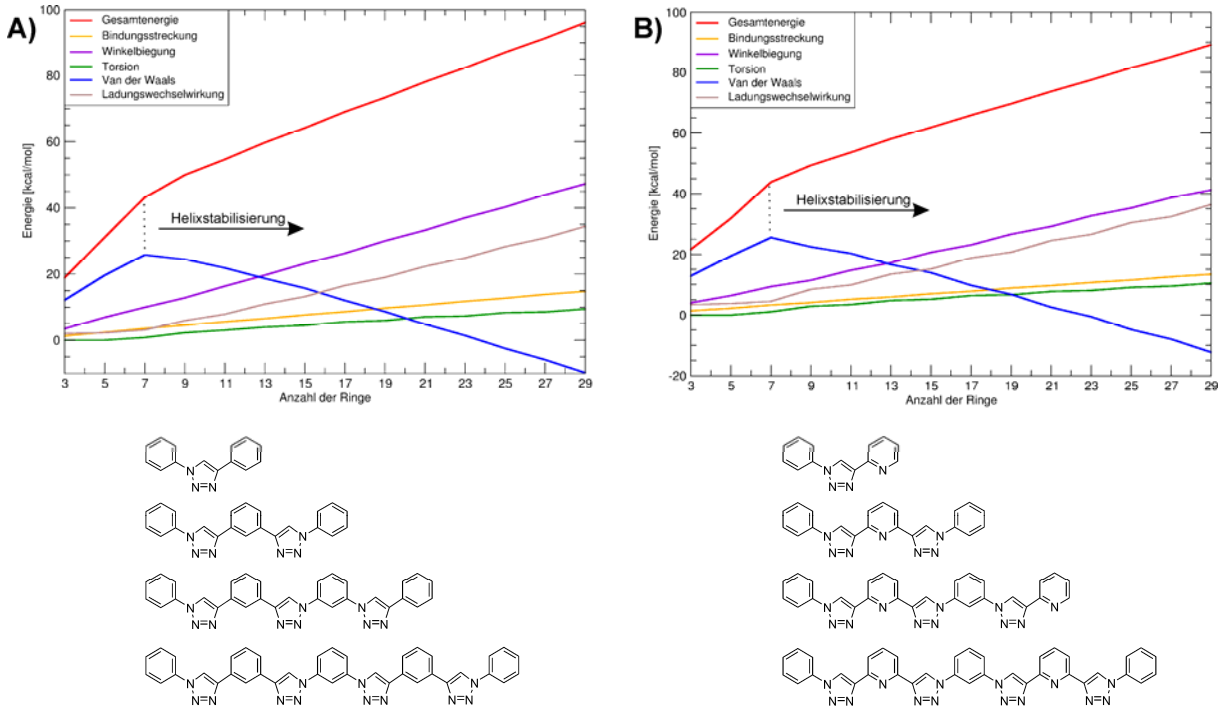


Abbildung 6–11: Energie der gefalteten Oligomere als Funktion der Oligomerenlänge. A) der Oligomerserie **104**; B) der Oligomerenserie **105**. Darunter die Oligomerenstrukturen vom 3mer bis zum 9mer.

Zu beachten ist allerdings das starke Abknicken der Energiekurve beider Oligomerserien bei Erreichen der Oligomerenlänge von 7 Ringen (7mer), das allein durch die Van-der-Waals-Wechselwirkung hervorgerufen wird. Zu erklären ist der starke Anstieg dieser attraktiven Wechselwirkung mit der Helixfaltung. Ab dem 7mer ist nahezu eine Helixwindung ausgebildet, so dass sich die Atome ausreichend nahe kommen können und es zu einer ersten Wechselwirkung kommt. Dies führt dazu, dass die Energie der attraktiven Van-der-Waals-Wechselwirkung und damit die Gesamtenergie sinken. Diese intramolekulare Wechselwirkung ist anhand der 7mere **156** und **158** und 9mere **157** und **159** der beiden Oligomerenserien **104** (links) und **105** (rechts) dargestellt. Bei den 9meren ist bereits eine Helixwindung ausgebildet.

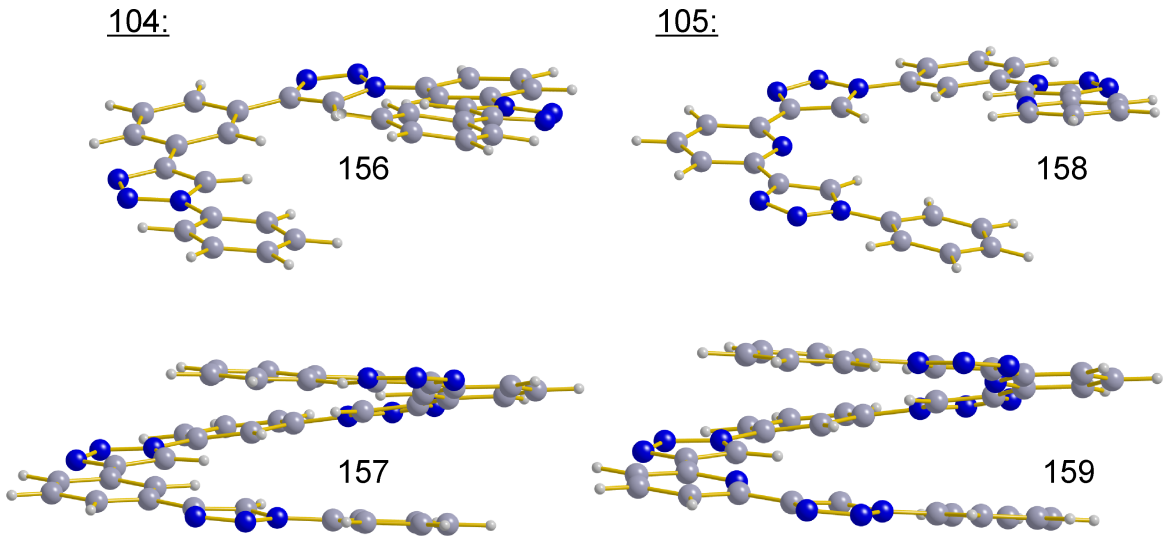


Abbildung 6–12: Optimierte Strukturen der Oligomerenserien **104** (links) und **105** (rechts). Bei den 7meren **156** und **158** ist eine beginnende Überlappung zu erkennen während bei den 9meren **157** und **159** bereits eine Helixwindung vorliegt.

Um zu zeigen, dass die Faltung in die helikale Konformation wirklich das stabilisierende Kriterium ist, wurden zusätzlich die *entfalteten* Strukturen der Oligomerenserie **104** optimiert und ihre Energie berechnet. Wie Abbildung 6–13 deutlich zeigt, bleibt die stabilisierende Wirkung der Van-der-Waals-Wechselwirkung aus.

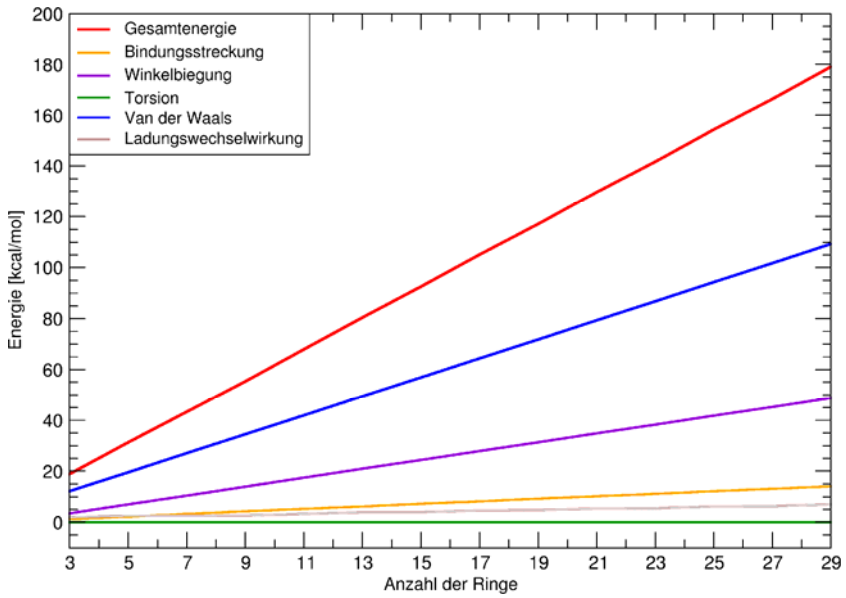


Abbildung 6–13: Energie der Oligomere der entfalteten Oligomerserie **104** als Funktion der Länge.

Die Gesamtenergie steigt linear mit der Länge bzw. mit der Anzahl der Ringe an. Es wirkt ausschließlich der repulsive Van-der-Waals Term der relativ nahen Wasserstoffatome der Triazol- und der Phenylringe.

6.3.3 Einfluss von Lösungsmitteln

Abbildung 6–14 zeigt den Einfluss des simulierten Solvens Wasser im Kontinuummodell auf die Energie der gefalteten Oligomere der Oligomerenserie **104**. Ab 7 Monomereinheiten ist eine zunehmende Stabilität der helikalen gegenüber der entfalteten Konformation zu erkennen, was auf die beginnende intramolekulare Wechselwirkung zurückzuführen ist. Zudem kommt es unter Einfluss des Lösungsmittels simuliert durch das Kontinuummodell zu einer signifikanten Absenkung der Energie ab 7 Monomereinheiten, sowohl für die gefaltete als auch die entfaltete Konformation.

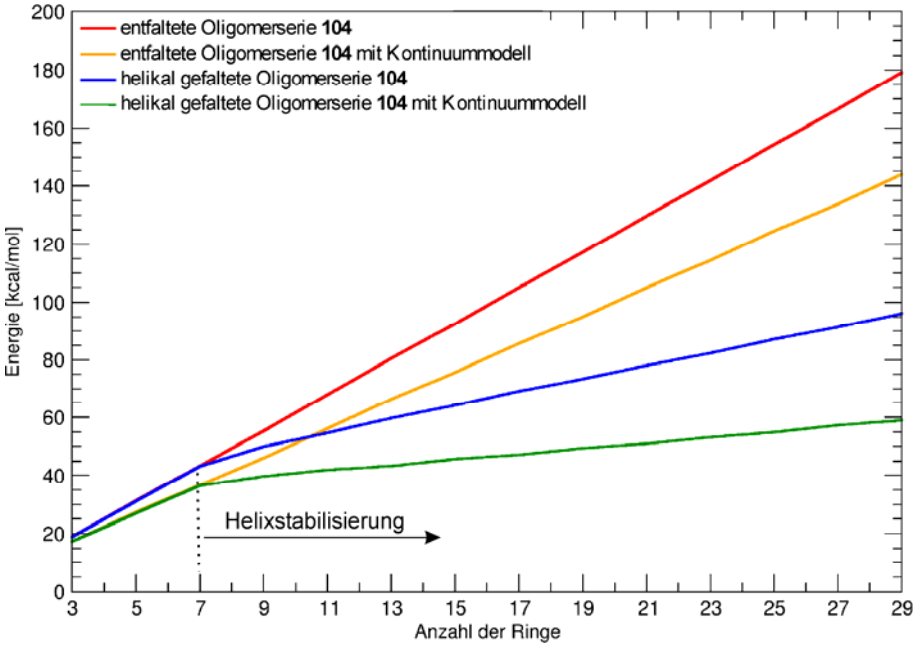


Abbildung 6–14: Gesamtenergie der Oligomere der Serie **104** in entfalteter und helikaler Konformation mit und ohne Kontinuummodell.

In Abbildung 6–15 ist die Abhängigkeit der Energie der helikal gefalteten Oligomere der beiden Oligomerenserien **104** und **105** von deren Länge in der Gasphase sowie unter Einfluss des Kontinuummodells aufgetragen. In der Gasphase wird die energetische Begünstigung der helikalen Faltung der Pyridinserie gegenüber der Phenylserie deutlich. Beispielsweise ist die Helixstruktur des Klickamers der Oligomerenserie **105** mit 17 aromatischen Ringen um 3,1 kcal/mol stabiler als die des 17mers der Oligomerenserie **104**. Unter Einfluss des Kontinuummodells kehrt sich die Reihenfolge jedoch um. Hier wird die Helixbildung der

Phenylserie gegenüber der Pyridinserie energetisch stärker stabilisiert, das Klickamer der Oligomerenserie **104** mit 17 aromatischen Ringen ist unter Einfluss des simulierten Lösungsmittels Wasser um 2,6 kcal/mol stabiler als das 17mer der Oligomerenserie **105**.

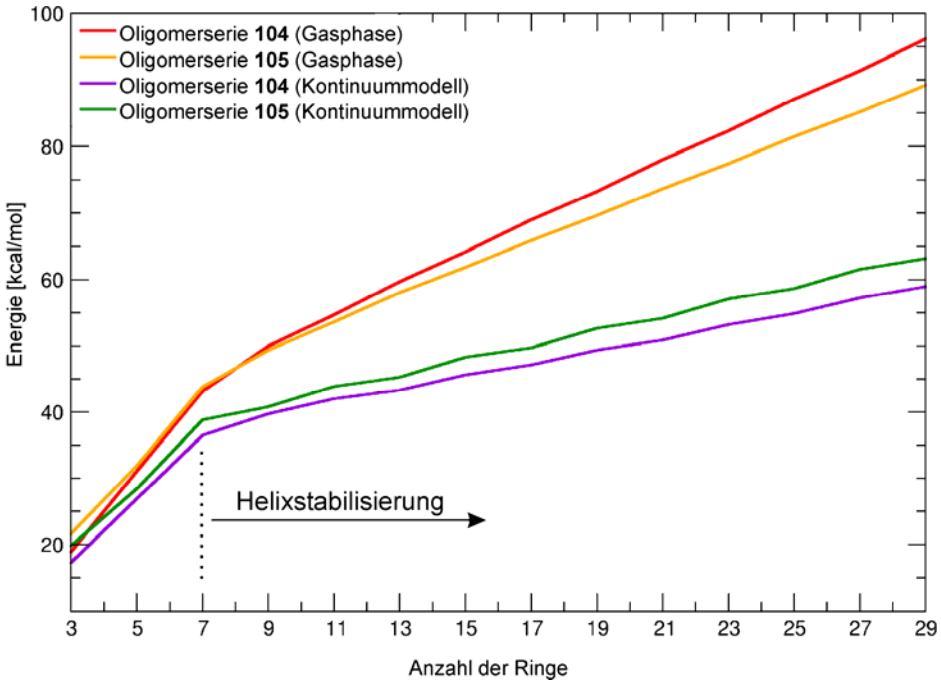


Abbildung 6–15: Gesamtenergie als Funktion der Oligomerenlänge. Vergleich der helikal gefalteten Konformationen der Oligomerenserien **104** und **105** in der Gasphase und unter Einfluss der Solvenseffekte (Kontinuummodell).

Dieser Effekt lässt sich auf die Dimensionen der beiden Oligomerenserien zurückführen. Das 17mer **149** der Oligomerserie **104** besitzt einen berechneten Innendurchmesser von 7,43 Å und eine Ganghöhe von 3,32 Å. Das 17mer **110** der Oligomerenserie **105** hingegen einen Innendurchmesser von 6,23 Å und einer Ganghöhe von 3,64 Å. Der geringere Helixdurchmesser des Oligomers **110** resultiert aus den unterschiedlich großen Bindungswinkeln der Triazol-Phenyl- bzw. Triazol-Pyridin-Einheiten (vgl. Abbildung 6–16, oben). Dieser ist bei dem Oligomer **110** mit der Triazol-Pyridin-Einheit um 3° kleiner. Weiterhin wirkt sich die intramolekulare Dipol-Dipol-Wechselwirkung der gestapelten (Hetero)aromaten auf das Stapelungsverhalten und damit den Helixdurchmesser aus.

Mit einem um 1,2 Å größeren Durchmesser und einer nur um 0,32 Å geringeren Höhe, erzeugen die Oligomere der Serie **104** eine größere Kavität der Solvathülle als die Oligomere der Pyridinserie (vgl. Abbildung 6–16). Da der Durchmesser (bzw. Radius) der Kavität reziprok in das Kavitätspotential V_{cav} eingeht, wird der Term der Kavität mit zunehmendem Helixdurchmesser kleiner und damit auch die Gesamtenergie. Hieraus folgt, dass das

Kontinuummodell stärker stabilisierend auf die Oligomere der Phenylserie wirkt, als auf die Oligomere der Pyridinserie.

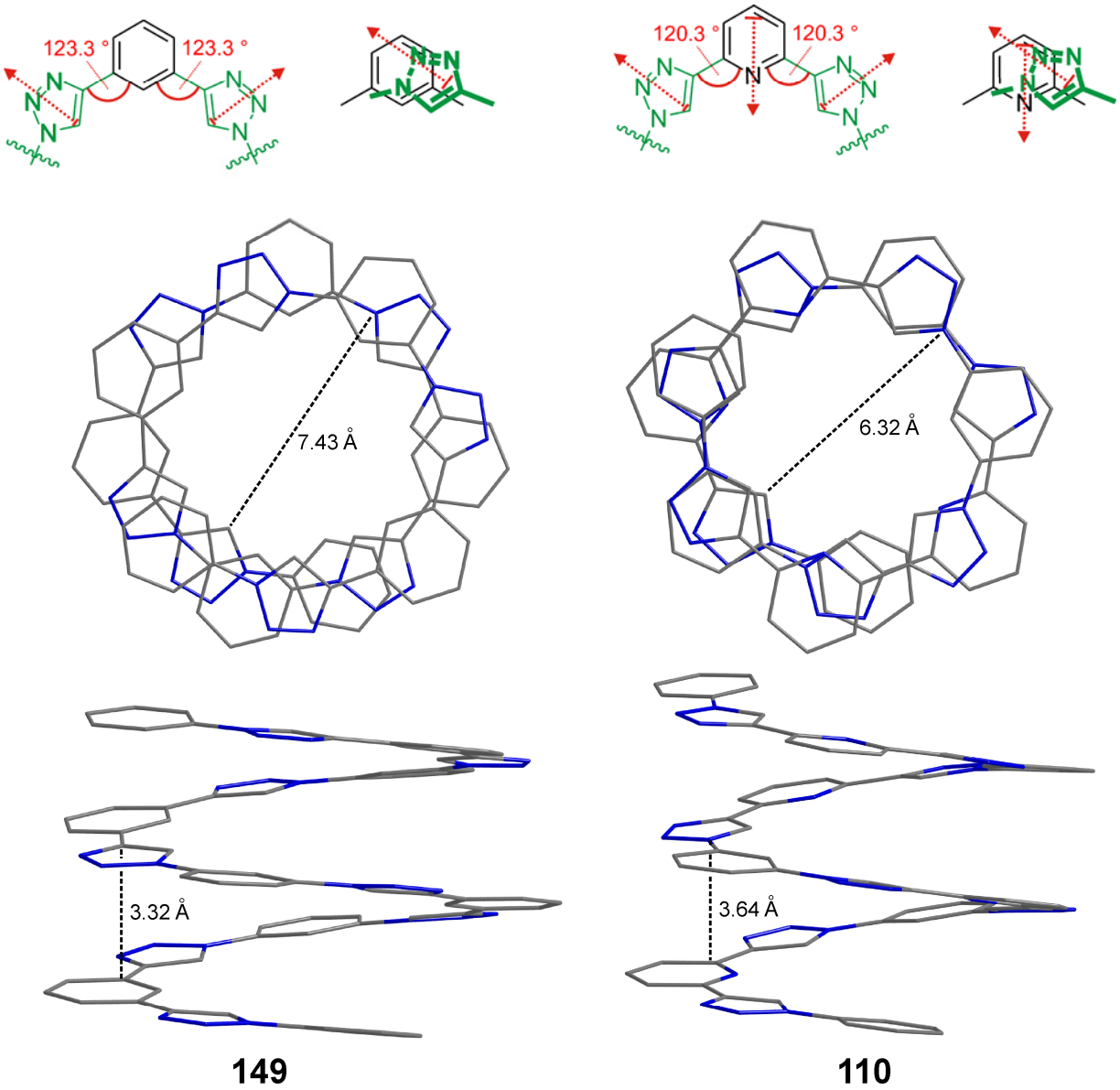


Abbildung 6–16: Optimierte Strukturen der 17mere **149** und **110** der Oligomerserie **104** (links) und der Oligomerserie **105** (rechts) in der Gasphase (Darstellung der Übersichtlichkeit wegen ohne Wasserstoffatome). Oben sind anhand von Strukturausschnitten die Bindungswinkel, Dipolmomente (rote gestrichelte Pfeile) und die intramolekulare Stapelung der Triazol-Phenyl- bzw. Triazol-Pyridin-Einheiten in der Helix illustriert.

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass auf Basis des optimierten Kraftfelds berechnet wurde, dass die helikalen Strukturen der Oligomere der Phenyl- und Pyridinserie ab einer Oligomerenlänge von 7 Ringen gegenüber den linearen Konformationen bevorzugt ausgebildet werden sollten. Als stabilitätsbestimmendes Kriterium konnte die van-der-Waals-Wechselwirkung identifiziert werden, die im Gleichgewichtsabstand der Helixwindungen zu

einer attraktiven Wechselwirkung führt. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Wechselwirkung mit Wasser – simuliert im Kontinuummodell – zu einer Stabilisierung führt und dabei die Oligomere der Phenylserie stärker stabilisiert werden als die der Pyridinserie, was mathematisch auf die Größe der erzeugten Kavität zurückzuführen ist. Letzteres Ergebnis widerspricht den ursprünglichen Erwartungen zur Stabilität der Helixausbildung, wonach die Oligomeren der Serie **105** mit den implementierten BTP-Strukturen aufgrund ihrer größeren Rigidität eine stärkere Tendenz der helikalen Faltung aufweisen sollten.

Potentielle Ungenauigkeiten der Kraftfeldrechnung können vor allem darauf zurückgeführt werden, dass unklar bleibt, mit welcher Gewichtung die Rigidität des Foldamerrückgrats **105** (bzw. **111**) in die Rechnung eingeht und inwieweit sich die intramolekulare π-π-Wechselwirkung in dem Term der van-der-Waals-Wechselwirkung niederschlägt. Trotzdem lassen sich durch diese Rechnungen erste Aussagen zur Strukturbildung der Klickamere treffen.

6.4 Spektroskopische Vermessung des Faltungsverhaltens

Das helikale Faltungsverhalten der drei Oligomerenserien **104**, **105** und **111** wurde anhand der Oligomeren mit 9 aromatischen Ringen (9mer) und mit 17 aromatischen Ringen (17mer) untersucht. In Abbildung 6–17 sind die berechneten Strukturen der 9mere und 17mere (ohne Seitenketten) mit unterschiedlich rigidem Rückgrat als raumausfüllende Modelle dargestellt. Links (A) sind die Klickamere **118** und **110** der Oligomerenserie **105** mit dem Phenyl-*alt*-Triazol-*alt*-Pyridin-*alt*-Triazol-Rückgrat in der Seiten- und Aufsicht abgebildet und rechts (B) sind die Klickamere **148** und **149** der Oligomerenserie **104** mit dem Phenyl-*alt*-Triazol-Rückgrat dargestellt. Ohne auf die strukturellen Parameter einzugehen, die beireits in Zusammenhang mit Abbildung 6–16 erwähnt wurden, ist anhand der raumausfüllenden Modelle gut zu erkennen, dass die unterschiedlichen Innendurchmesser der Helices eine andere Packung der aromatischen Ringe innerhalb der Helix zur Folge haben. Dies wiederum wird sich auf die π- π- Wechselwirkung der gestapelten Ringe und damit auf die Stabilität der helikalen Faltung auswirken.

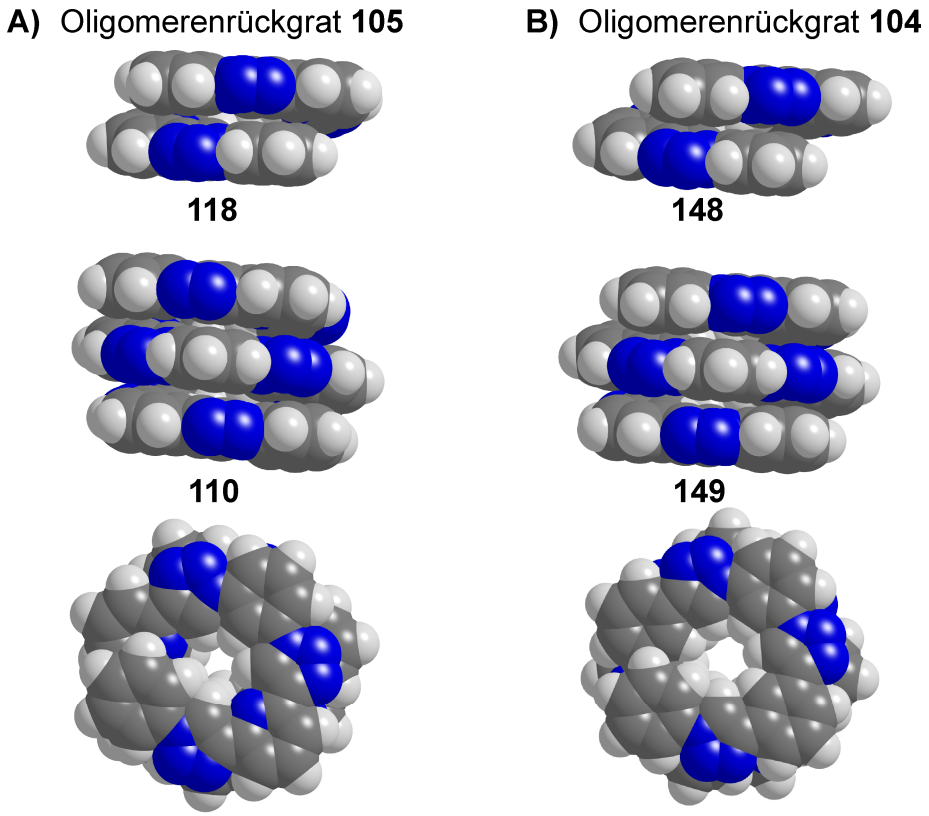


Abbildung 6–17: A) Oligomerenserie **105** mit Phenyl-*alt*-Triazol-*alt*-Pyridin-*alt*-Triazol-Rückgrat; B) Oligomerenserie **104** mit Phenyl-*alt*-Triazol-Rückgrat; oben: Seitenansicht 9mere, mittig: Seitenansicht 17mere; unten: Aufsicht 17mere (optimierte Modelle in der Gasphase, vgl. Abschnitt 6.3.2).

Als Untersuchungstechniken für das helikale Faltungsverhalten wurden die Circulardichroismus-(CD)-Spektroskopie, UV/vis-Absorptions- und Fluoreszenz-Spektroskopie sowie teilweise die dynamische Lichtstreuung (DLS) verwendet. Im Folgenden werden die Ergebnisse der spektroskopischen Untersuchung der 17mere beschrieben.

6.4.1 Spektroskopische Vermessung der Heptadecamere (17mere)

Die UV/vis-Absorptionsspektren der drei Oligomere **149**, **110** und **147** in wässrigem Acetonitril sind in Abbildung 6–18 dargestellt. Das helikale Faltungsverhalten wurde in Acetonitril und Acetontril-Wassermischungen mit steigendem Wasseranteil bei einer Konzentration von $8 \cdot 10^{-6}$ mol/L für **110** und **149** sowie $5 \cdot 10^{-6}$ mol/L für **147** vermessen. Um die solvophobe Triebkraft für die Faltung in eine helikale Konformation zu verstärken, wurde der Wasseranteil im Acetonitril und dadurch die Polarität des Lösungsmittels schrittweise erhöht. In den linken Auftragungen ist die UV/vis-Kurve der maximalen Intensität auf den Wert 1 gesetzt, in der rechten Auftragung sind alle Kurven auf den Wert 1

normiert. Die Absorptionsspektren der beiden Oligomere **110** und **147** gleichen einander recht stark in der Lage der Absorptionsmaxima sowie dem Kurvenverlauf. Sie besitzen ein lokales Maximum bei 327 nm bzw. 306 nm sowie ein absolutes Maximum bei 215 nm bzw. 230 nm. Außerdem befindet sich im Bereich von 265 nm eine von dem Kurvenverlauf abweichende Absorptionsstufe. Die Absorptionskurven des Oligomers **149** besitzen eine andere Kurvenform. Sie haben ein (angedeutetes) lokales Maximum bei 325 nm und ein breites absolutes Maximum bei etwa 235 nm.

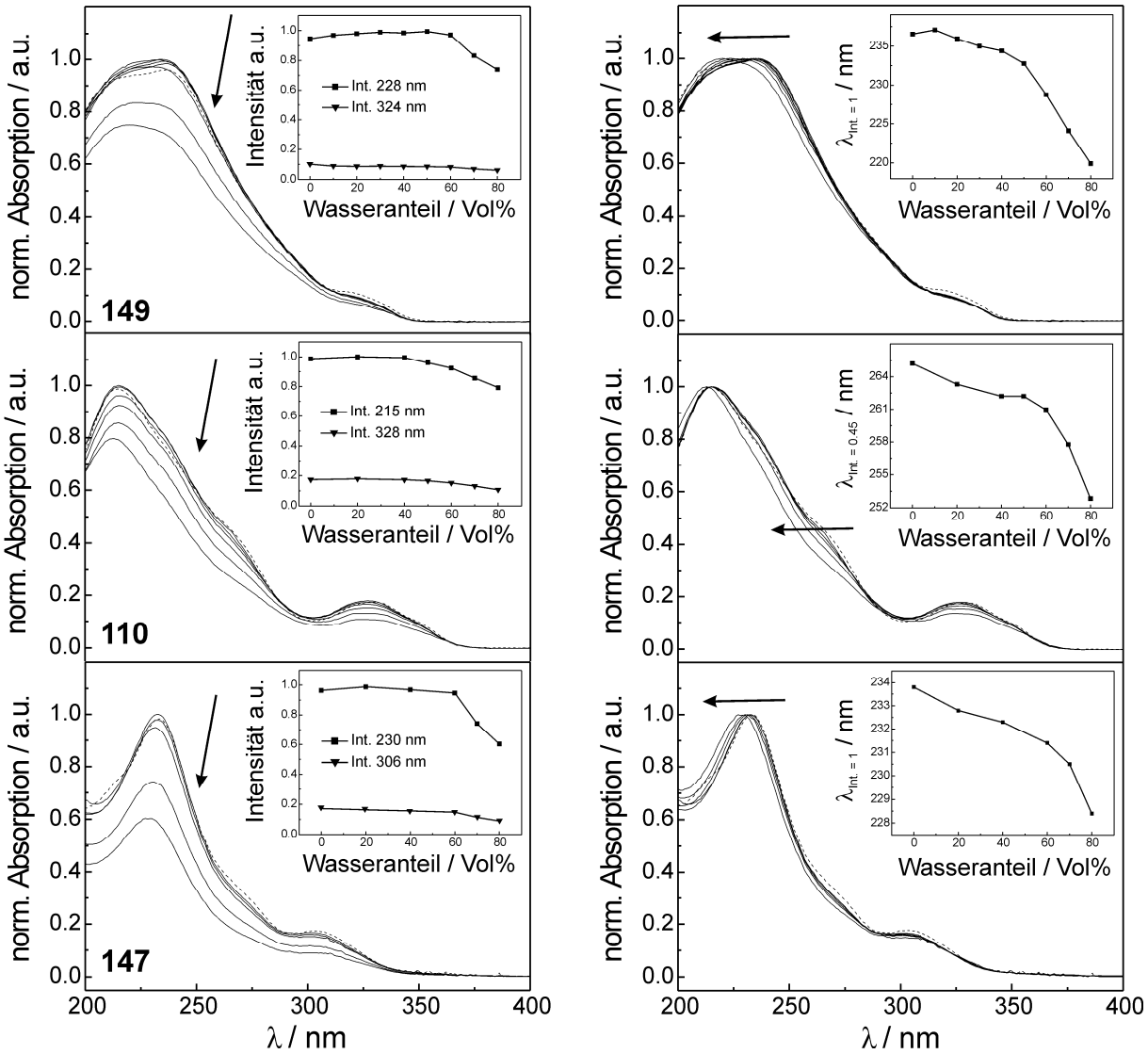


Abbildung 6–18: UV/vis-Spektren der Klickamere **149**, **110** und **147** (von oben nach unten) in Acetonitril (gestrichelte Kurven) sowie Acetonitril-Wassermischungen mit zunehmendem Wasseranteil. Links: UV/vis-Kurve maximaler Intensität wurde auf 1 normiert. Einschübe: hypochrome Bandenverschiebung. Rechts: auf 1 normierte UV/vis-Kurven. Einschübe: Wellenlängenverschiebung der Maxima, wobei bei **110** die Wellenlängenverschiebung bei der Intensität von 0.45 aufgetragen wurde. (**149**, **110**: c = $8 \cdot 10^{-6}$ mol/L; **147**: c = $5 \cdot 10^{-6}$ mol/L; 25 °C).

Allen drei Serien ist ein mit steigendem Wasseranteil zu beobachtender hypochromer Effekt[24] gemeinsam, wie er durch Stapelung von aromatischen Ringen wie beispielsweise in helikalen Konformationen hervorgerufen wird. Wie die Einschübe der linken Auftragungen zeigen, setzt die Intensitätsabnahme deutlich erst ab einem Wasseranteil von 60 Vol% in Acetonitril ein.

Rechts sind die auf den Wert 1 normierten Absorptionskurven aufgetragen, die die mit steigendem Wasseranteil einsetzende hypsochrome Bandenverschiebung veranschaulichen. Um diesen Trend zu verdeutlichen, sind hierzu die Wellenlängen bei der Absorptionsintensität 1 (bei dem Klickamer **110** der Intensität von 0.45) gegen den zunehmenden Wasseranteil im Acetonitril aufgetragen. In Übereinstimmung mit dem hypochromen Effekt setzt die hypsochrome Bandenverschiebung ausgeprägt erst ab einem Wasseranteil von 60 Vol% ein.

In Übereinstimmung mit den nachfolgend beschriebenen CD- und Fluoreszenz-Spektren sprechen die hypochrome und hypsochrome Bandenverschiebung der UV/vis-Kurven für die Population einer helikalen Konformation vorangetrieben durch den solvophoben Effekt. Der Verlauf der Auftragungen der abnehmenden Absorptionsintensitäten deutet darauf hin, dass die maximale Population der helikalen Konformation erst bei einem noch höheren Wasseranteil im Lösungsmittel erreicht werden wird. Das helikale Faltungsverhalten in wässrigem Acetonitril mit einem Wassergehalt oberhalb von 80 Vol% kann jedoch nicht für einen Vergleich herangezogen werden, da die UV/vis- und die folgend beschriebenen CD-Kurven in ihren Intensitäten stark schwanken (Ab- und Zunahme). Es liegt daher nahe, dass hier kein reines Helix-Knäuel-Gleichgewicht mehr vorliegt, sondern Aggregationsprozesse eine wesentliche Rolle spielen. Diese überragen den Effekt der Helixausbildung und machen einen sinnvollen Vergleich der Messergebnisse unmöglich.

Die CD-Spektren der drei Klickamere **110**, **147** und **149** sind in Abbildung 6–19 dargestellt. In reinem Acetonitril ist nur bei dem Foldamer **149** mit dem Phenyl-*alt*-Triazol-Rückgrat ein deutliches CD-Signal zu beobachten, das auf die Population einer helikalen Konformation mit einem Überschuss einer Händigkeit hinweist. Durch das Erhöhen des Wasseranteils im Lösungsmittel wurde bei allen drei Oligomeren im Bereich der Absorptionsbanden ein starker induzierter Cotton-Effekt im CD-Spektrum beobachtet, wobei der CD-Effekt mit steigender Lösungsmittelpolarität anwächst.[23,24] Die ausgeprägten CD-Signale deuten auf die Population einer helikalen Konformation mit Überschuss eines Helixdrehsinns als Folge des Chiralitätstransfers von den chiralen Seitenketten auf das Oligomerenrückgrat hin (chirale

Anisotropiefaktoren bei 80 Vol% Wasser: g(**149**) = 0.0053 (324 nm); g(**110**) = 0.0073 (346 nm); g(**147**) = 0.0081 (328 nm)).[18] Den CD-Spektren aller drei Oligomeren ist die ausgeprägte positive Excitonenchiralität im Bereich von 250 – 300 nm mit einem Nulldurchgang bei 240 nm gemeinsam. Außerdem besitzen die CD-Kurven aller drei Oligomerserien bei der langwelligen Absorptionsbande im Bereich von 300 – 350 nm eine positive Excitonenchiralität, die in Abhängigkeit von der Struktur des Oligomers in unterschiedlichem Maße mit dem CD-Signal des positiven bisignanten Excitonencouplets der kurzwelligen Absorptionsbande überlagert ist. Dies wirkt sich auf die Lage der folgend diskutierten Maxima und Minima aus. Die beiden 17mere **110** und **147** mit dem (Pyridin-*alt*-Triazol-*alt*-Phenyl-*alt*-Triazol)-Rückgrat gleichen einander in der Form der CD-Kurven und auch der Lage der Maxima. Das Oligomer **110** besitzt zwei Maxima bei 258 nm und 346 nm und ein Minimum bei 225 nm. Das Oligomer **147** hat zwei Maxima bei 259 nm und 328 nm sowie ein Minimum bei 235 nm. Während das Klickamer **147** bei 293 nm ein lokales Minimum aufzeigt, verfügt das Oligomer **110** über einen Bereich geringster Intensität von etwa 300 nm bis 320 nm innerhalb dessen die CD-Intensität Null beträgt. Im Gegensatz dazu verfügt das Oligomer **149** mit dem flexiblen (Phenyl-*alt*-Triazol) Rückgrat über kein derartiges Minimum. Die Intensität der CD- Kurven steigt hier ab dem lokalen Maximum bei 324 nm stetig bis zum Maximum bei 281 nm an, fällt dann ab, hat bei 256 nm einen Nulldurchgang und bei 239 nm ein Minimum.

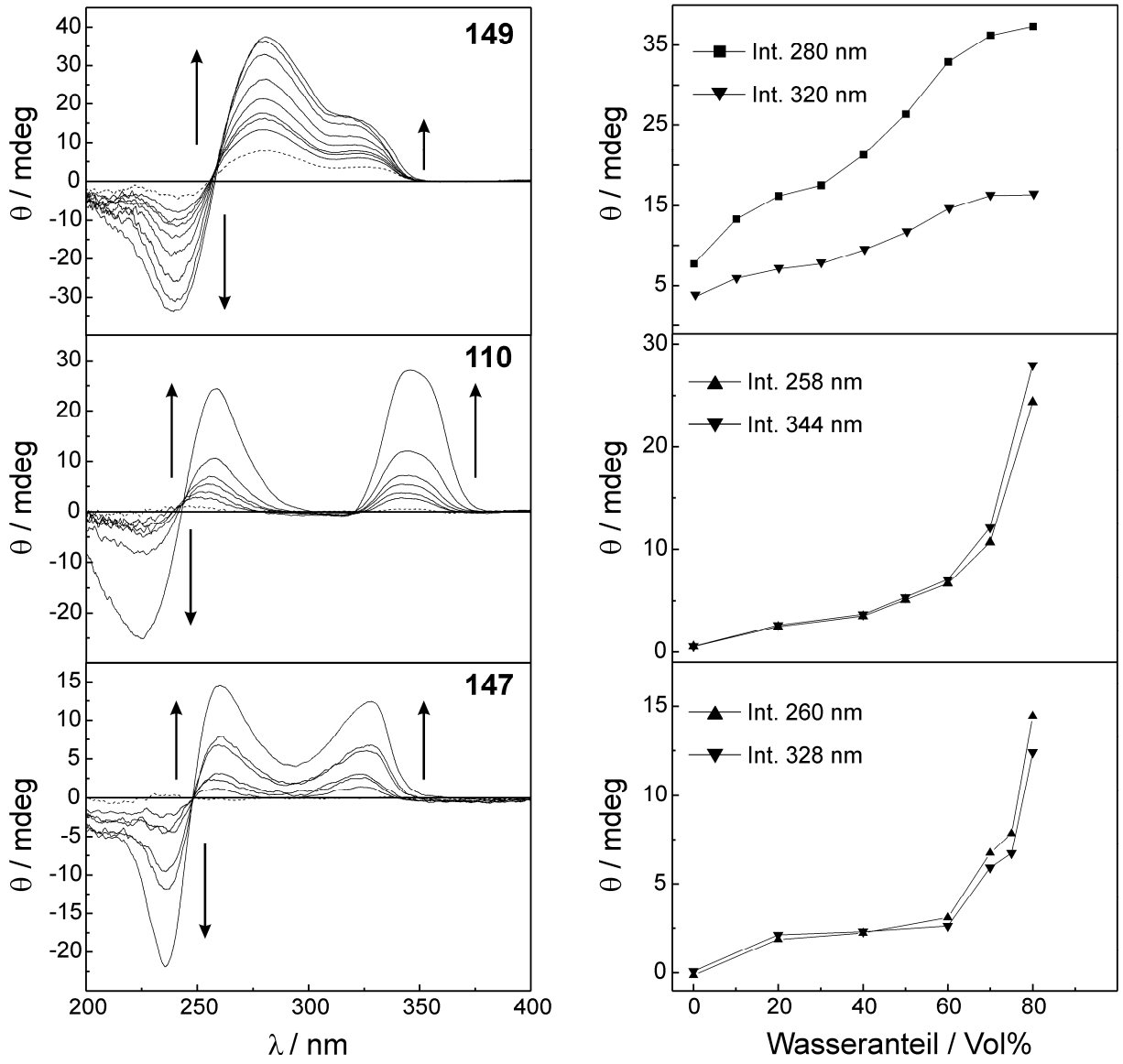


Abbildung 6–19: CD-Spektren der drei Oligomere **149**, **110** und **147** (von oben nach unten) mit 17 aromatischen Ringen in Acetonitril-Lösungen (gestrichelte Kurven) in denen der Wasseranteil schrittweise auf 80 Vol% erhöht wird (**149**, **110**: c = 8 · 10^{-6} mol/L; **147**: c = 5 · 10^{-6} mol/L; 25 °C).

Bei allen Oligomeren **110**, **147** und **149** verlaufen die in Acetonitril-Wasser-Mischungen vermessenen CD-Kurven jeder Serie durch einen isodichroischen Punkt (**149** bei 259 nm; **110** bei 243 nm; **147** bei 248 nm). Dies spricht bei allen drei Oligomeren für das Vorliegen eines Gleichgewichts zwischen nur zwei Spezies: dem ungeordneten Knäuel und einer kompakten helikalen Konformation mit definierter Struktur, die mit wachsender Lösungsmittelpolarität zunehmend populiert wird. Läge kein isodichroischer Punkt vor, so würde dies für die Existenz von mehr als zwei verschiedenen Oligomerkonformationen in Lösung sprechen. Nicht durch den isodichroischen Punkt verläuft die CD-Kurve des Oligomers **149** in reinem Acetonitril (und schwächer ausgeprägt die entsprechende des Oligomers **110**). Dies deutet

darauf hin, dass in Acetonitril eine helikale Konformation mit einer anderen Struktur vorliegt als in den Wasser-Acetonitril-Lösungsmittelgemischen. Die Wechselwirkung mit dem Wasser scheint die Struktur der Helix zu verändern. Dies kann zum Beispiel mit der Fähigkeit von Wasser begründet werden, Wasserstoffbrückenbindungen auszubilden. Eine derartige Wechselwirkung mit den Oligomeren kann eine Strukturänderung wie beispielsweise eine Winkelaufweitung oder eine Veränderung der Ganghöhe der gestapelten aromatischen Ringe zur Folge haben. Denkbar ist auch eine Einlagerung einzelner Wassermoleküle in das Helixinnere, verbunden mit einer Aufweitung des Helixradius oder einer Wechselwirkung mit den polaren Oligo(ethylenglycol)seitenketten einhergehend mit einer Umstrukturierung. Welche Art der Strukturänderung einritt oder über welche Art Wechselwirkung dies geschieht, lässt sich nicht anhand der CD-Kurven bzw. deren Verlaufs erkennen.

Mit Hilfe von Verdünnungsreihen wurde nachgewiesen, dass es sich bei den beobachteten Phänomenen tatsächlich um intramolekulare Effekte, also helikale Faltung, handelt und nicht um intermolekulare Aggregation (*vide infra*).

Ein Vergleich der CD-Intensitäten der drei Serien ist nicht ohne weiteres möglich, da die Struktur der ausgebildeten Helices in Lösung von der Natur des Oligomerenrückgrats abhängt. Eine Veränderung der Helixstruktur (durch unterschiedliche Oligomerrückgrate) führt zu stark unterschiedlichen CD-Spektren (von unterschiedlicher Intensität), da die Excitonenkopplung (Davydov-Splitting) von dem Winkel zwischen den Übergangsdipolmomenten abhängt. Ein stark ausgeprägtes CD-Signal muß also nicht notwendigerweise bedeuten, dass ein besonders großer Anteil an helikaler Konformation mit Überschuss einer Helixhändigkeit vorliegt oder anders herum. Durchaus miteinander vergleichen lassen sich aber die Entwicklung von Intensitäten oder Bandenverschiebungen.

Interessant ist der Vergleich der Auftragungen der CD-Intensitäten (in mdeg) der drei Oligomeren bei steigendem Wasseranteil. Bei dem Oligomer **149** ist ein stufenartiger Anstieg der CD-Intensität zu beobachten, der ab einem Wasseranteil von 70 Vol% abflacht. Das Maximum der Population der helikalen Konformation in Acetonitil-Wasser scheint erreicht zu sein. Währenddessen ist bei den beiden Oligomeren **110** und **147** mit dem Pyridin-*alt*-Triazol-*alt*-Phenyl-*alt*-Triazol-Rückgrat ab einem Wasseranteil von 60 Vol% in Acetonitril ein sprunghaft steiler Anstieg der CD-Intensität zu beobachten. Dessen Extrapolation lässt erwarten, dass die helikale Konformation erst bei einem sehr viel höheren Wasseranteil maximal populiert ist. Wie bereits bei der Diskussion der UV/vis-Spektren beschrieben (*vide*

supra), kommt es ab einem Wassergehalt oberhalb von 80 Vol% zu Aggregatbildung, die eine sinnvolle Untersuchung des helikalen Faltungsverhaltens unmöglich macht.

Die entsprechenden normalisierten Fluoreszenz-Spektren sind in Abbildung 6–20 dargestellt. Die unterste Darstellung der Fluoreszenz-Spektren des Oligomers **147** zeigt in guter Übereinstimmung mit dessen CD- und Absorptionskurven einen Verlauf, der für den Übergang in eine kompakte gefaltete Konformation spricht. In Acetonitril liegt eine scharfe monomerähnliche Emission bei 373 nm vor, die bei steigendem Wasseranteil im Lösungsmittel zu einer breiten, excimerenähnlichen Emission bei 409 nm übergeht, was charakteristisch für gestapelte Chromophore (in einer helikalen Konformation) ist. Einher geht die bathochrome Wellenlängenverschiebung. Die stark einsetzende Abnahme der Fluoreszenz-Intensität ab einem Wasseranteil von 60 Vol% sprechen in Übereinstimmung mit den CD- und UV/vis-Kurven für eine (vor allem ab diesem Wasseranteil) stark einsetzende Population einer kompakten helikalen Konformation.

Eine so deutliche Aussage bezüglich der helikalen Faltung lässt sich anhand der Trends der Fluoreszenz-Spektren der beiden Oligomere **149** und **110** nicht treffen, beiden gemeinsam ist jedoch die bei einem Wasseranteil oberhalb von 60 Vol% einsetzende hypochrome Bandenverschiebung sowie starke Bandenverbreiterung, hindeutend auf das Vorliegen von gestapelten Chromophoren.

Die Fluoreszenz-Spektren der Oligomere **149** und **110** zeigen zum Teil gegensätzliche Entwicklungen der normalisierten Fluoreszenz-Intensität sowie Verschiebungen der Banden an. Bei dem Klickamer **149** (Abbildung 6–20, oberste Darstellung) nimmt die Intensität bis zu einem Wasseranteil von 60 Vol% zu und eine hypsochrome Bandenverschiebung ist zu beobachten. Einhergehend mit der dann einsetzenden Intensitätsabnahme ist eine bathochrome Bandenverschiebung zu verzeichnen.

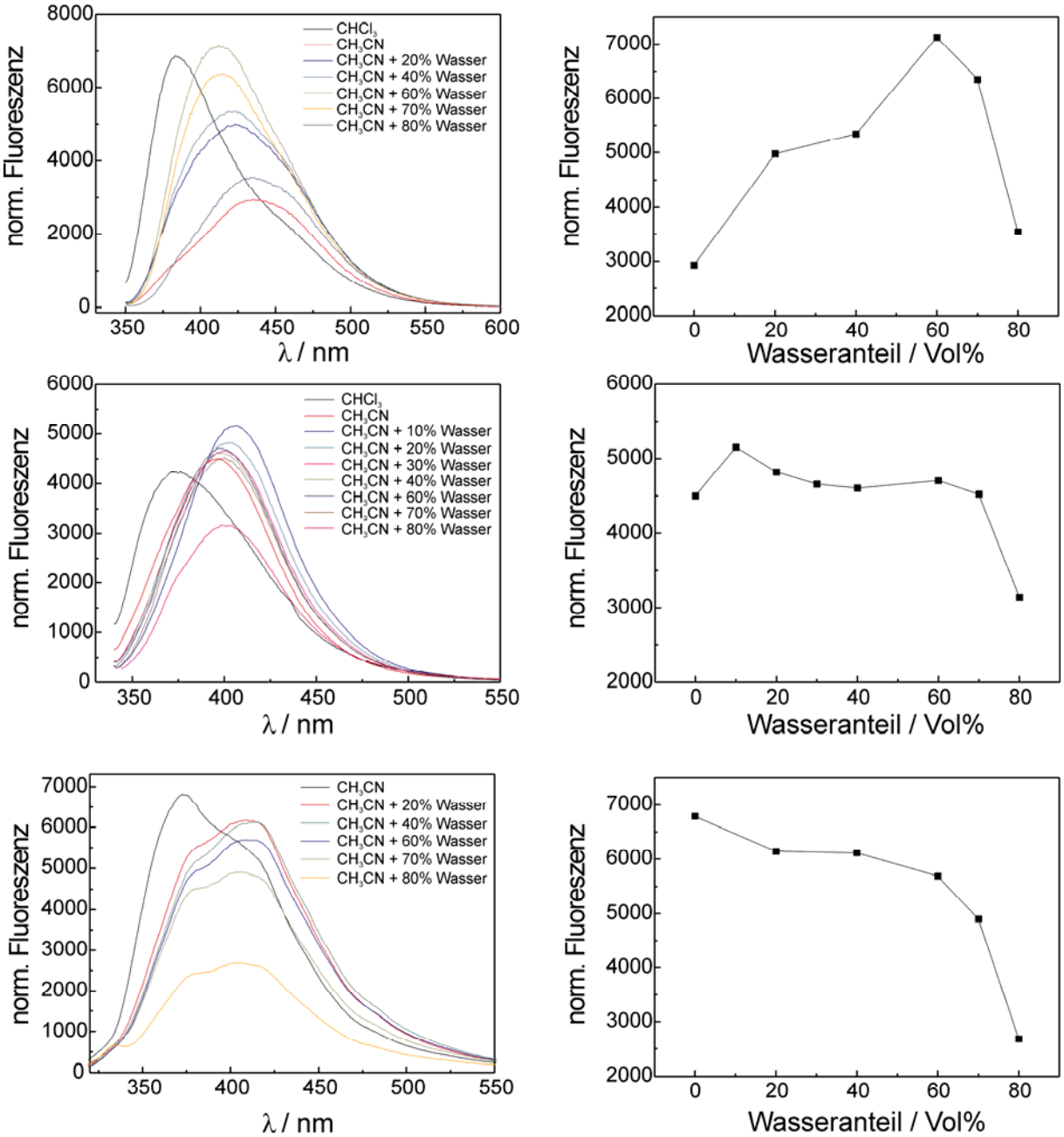


Abbildung 6–20: Fluoreszenz-Spektren der drei Klickamere **149**, **110** und **147** (von oben nach unten) in Chloroform, Acetonitril sowie Acetonitril-Wassermischungen mit zunehmendem Wasseranteil. Rechts: Auftragung der normalisierten Fluoreszenzintensität in Abhängigkeit vom Wassergehalt. (**147**: c = 2 · 10^{-6} mol/L; **110, 149**: c = 3 · 10^{-6} mol/L; 25 °C).

Diese Intensitätszunahme gefolgt von der Abnahme ist bei dem Klickamer **110** ebenfalls zu verzeichnen, allerdings kommt es hier zunächst zu einer bathochromen Bandenverschiebung gefolgt von einer hypsochromen Bandenverschiebung ab 60 Vol% Wasser.

Um die beobachteten Effekte eindeutig auf die Population einer helikalen kompakten Konformation, also intramolekularen Effekten zuweisen zu können und um intermolekulare

Effekte durch Ausbildung von Aggregaten ausschließen zu können, wurde die Gültigkeit des Lambert-Beerschen Gesetztes anhand von Verdünnungsreihen überprüft. Die Verdünnungsreihen wurden bei einer Lösungsmittelpolarität durchgeführt, bei der auch ein deutlicher CD-Effekt zu beobachten ist.

In Abbildung 6–21 links sind die CD- und UV/vis-spektroskopischen Vermessungen des Oligomers **149** in einem Gemisch aus Acetonitril mit 60 Vol% Wasser dargestellt. Die Konzentration wurde beginnend bei $8 \cdot 10^{-6}$ mol/L in Schritten von $1 \cdot 10^{-6}$ mol/L verdünnt und die CD- bzw. UV/vis-Kurven von 200 - 400 nm aufgenommen. Alle Verdünnungskurven verlaufen durch einen isodichroischen Punkt bei 257 nm. Das Vorhandensein eines isodichroischen Punktes spricht für das Vorliegen von nur zwei Spezies, die miteinander im Gleichgewicht stehen. Würden beispielsweise bei hohen Konzentrationen neben der helikalen Konformation noch Aggregate bestehen, so würden diese bei der Verdünnung aufbrechen und dadurch kein isodichroischer Punkt mehr bestehen. Auf der rechten Seite sind die Auftragungen der Signal-Intensitäten bei angegebener Wellenlänge abgebildet. Mit nur kleineren (durch Messungenauigkeiten begründeten) Abweichungen ergeben sich deutlich lineare Zusammenhänge (linearer Regressionsfaktor > 0.999), so dass bei der Interpretation der obigen Spektren ohne Zweifel von einem rein intramolekularen Effekt ausgegangen und intermolekulare Aggregation ausgeschlossen werden kann.

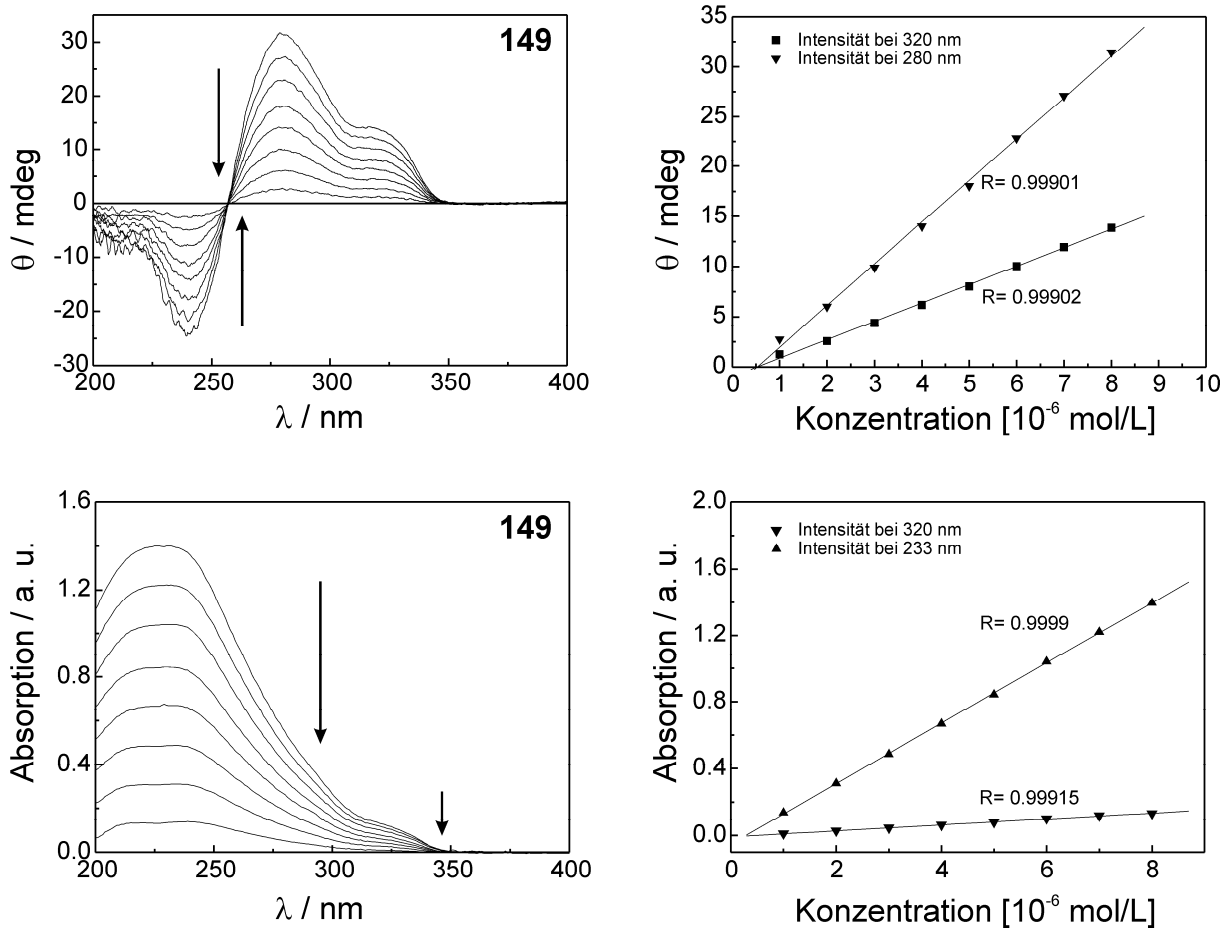


Abbildung 6–21: Die Verdünnungsreihen der CD- und UV/vis-spektroskopischen Vermessung des Oligomers **149** in einem Lösungsmittelgemisch aus 6/4 Wasser/Acetonitril (25 °C). Beginnend bei einer Konzentration von $8 \cdot 10^{-6}$ mol/L wurde die Konzentration schrittweise um $1 \cdot 10^{-6}$ mol/L gesenkt. Oben: CD-Kurven sowie die Auftragung der Intensitäten bei 320 nm und 280 nm. Unten: UV/vis-Kurven sowie die Auftragung der Intensitäten bei 320 nm und 233 nm.

Ebenso verhält es sich bei der spektroskopischen Vermessung der Verdünnungsreihen des Oligomers **110** in Abbildung 6–22 in einem Lösungsmittelgemisch von Wasser/Acetonitril 8/2. Die Auftragungen der Signal-Intensitäten der CD- und UV/vis-Spektroskopie-Kurven ergeben einen linearen Zusammenhang mit nur kleineren Abweichungen. Auch in diesen Verdünnungsreihen liegen isodichroische Punkte bei 242 nm, 301 nm und 320 nm vor. Dieselbe Verdünnungsreihe in einem 7/3 Wasser-Acetonitril-Gemisch (nicht abgebildet) ergibt denselben linearen Zusammenhang.

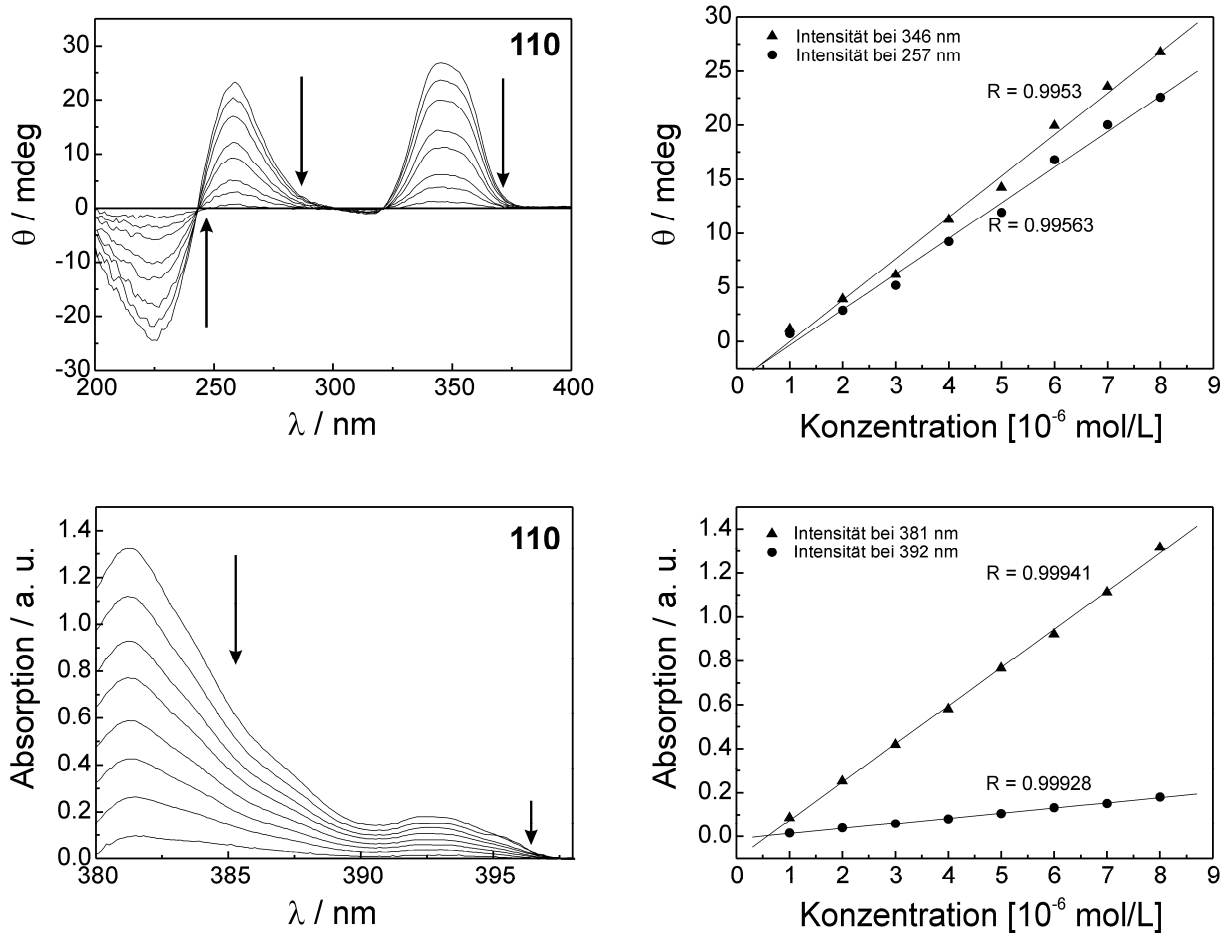


Abbildung 6–22: Die Verdünnungsreihen der CD- und UV/vis-spektroskopischen Vermessung des Oligomers **110** Pyr ester in einem Lösungsmittelsgemisch aus 8/2 Wasser/Acetonitril (25 °C). Beginnend bei einer Konzentration von $8 \cdot 10^{-6}$ mol/L wurde die Konzentration schrittweise um $1 \cdot 10^{-6}$ mol/L gesenkt. Oben: CD-Kurven sowie die Auftragung der Intensitäten bei 346 nm und 257 nm. Unten: UV/vis-Kurven sowie die Auftragung der Intensitäten bei 381 nm und 392 nm.

Auch die spektroskopischen Vermessungen der Verdünnungsreihen des Oligomers **147** in Acetonitril mit 60 Vol% Wasser zeigen denselben linearen Zusammenhang, der für das Vorliegen der helikalen Konformation spricht (Abbildung 6–23). Bei 248 nm liegt ein isodichroischer Punkt vor. Bei dem Oligomer **147** wurden weiterhin dynamische Licht-Streuungsexperimente durchgeführt, in denen – in Übereinstimmung mit den Resultaten der Verdünnungsreihen – keine Aggregate nachgewiesen wurden.

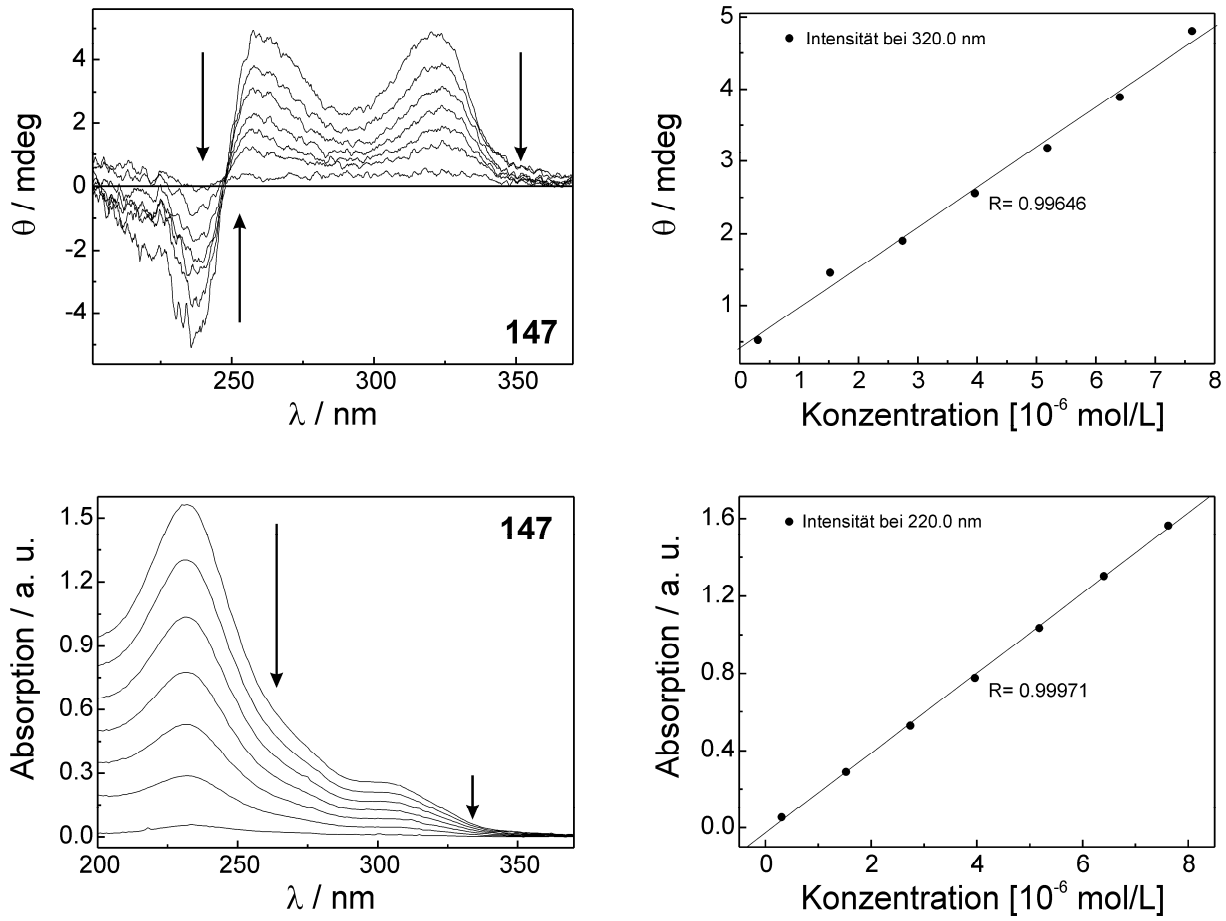


Abbildung 6–23: Die Verdünnungsreihen der CD- und UV/vis-spektroskopischen Vermessung des Oligomers **147** in einem Lösungsmittelsgemisch von 4/6 Acetonitril/Wasser (25 °C). Beginnend bei einer Konzentration von $7.75 \cdot 10^{-6}$ mol/L wurde die Konzentration schrittweise gesenkt. Oben: CD-Kurven sowie die Auftragung der Intensität bei 320 nm. Unten: UV/vis-Kurven sowie die Auftragung der Intensität bei 220 nm.

Mit Hilfe der Messungen der Verdünnungsreihen können für alle drei Oligomere **149**, **110** und **147** intermolekulare Effekte wie Aggregatbildung ausgeschlossen werden. Die Ergebnisse der Verdünnungsexperimente stimmen sehr gut mit den oben beschriebenen Resultaten der CD-, UV/vis- sowie Fluoreszenz-Spektroskopie überein, die deutlich die Faltung in eine helikale Konformation belegen. Hierbei bleibt anzumerken, dass in allen drei Serien der solvophobe Effekt die ausschlaggebende Triebkraft der helikalen Faltung ist, die zu der vermehrten Population der helikalen Konformation mit Überschuss einer Händigkeit bei steigender Lösungsmittelpolarität führt.

Das Oligomer **149**, das im Gegensatz zu den beiden anderen Oligomeren in reinem Acetonitril deutlich eine Population der helikalen Konformation mit Überschuss einer Helixhändigkeit zeigt, lässt sich durch schrittweises Erhöhen des Anteils an denaturierendem

Chloroform in Acetonitril vollkommen entfalten, wie mit CD-Messungen gezeigt wurde (Abbildung 6–24).

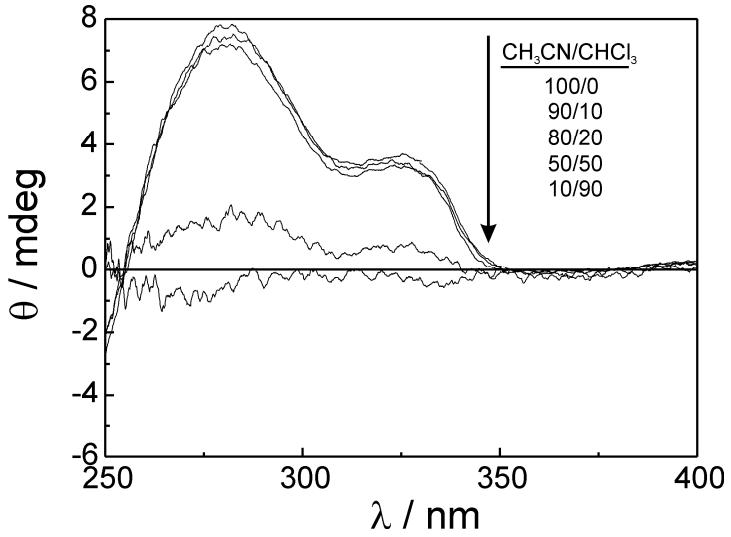


Abbildung 6–24: Mit steigendem $CHCl_3$-Anteil in CH_3CN kommt es zu einer Depopulation der helikalen Konformation des Oligomers **149** Phenyl ($c = 8 \cdot 10^{-6}$ mol/L, 25 °C).

6.4.2 Diskussion der helikalen Faltung in Abhängigkeit vom Oligomerrückgrat

Schwerpunkt dieser Arbeit ist die Untersuchung der Auswirkung der konformationellen Restriktion – wie sie in den Oligomeren **110** und **147** vorliegt – auf das helikale Faltungsverhalten. Diese Klickamere verfügen in ihrem Oligomerrückgrat über alternierende Einheiten von Phenyl-*alt*-Triazol-*alt*-Pyridin-*alt*-Triazol-Ringen, die, wie es bei den BTP-Strukturen nachgewiesen wurde, eine eingeschränkte Rotationsfreiheit zur Folge haben. Hieraus bedingt sich eine gewisse Rigidität des Oligomerrückgrats. Wie in Abbildung 6–3 dargestellt, müssten die präorganisierten Strukturelemente des Oligomer-Rückgrats nur entlang vier *m*-Phenylen-„Scharniere“ gedreht werden, um zu einer helikalen Konformation zu gelangen. Der einhergehende Entropieverlust sollte dementsprechend geringer ausfallen als im Oligomer **149**, in dem durch das flexiblere Phenyl-*alt*-Triazol-Oligomerrückgrat eine höhere Anzahl an Rotationsfreiheitsgraden vorliegt, die bei Ausbildung einer helikalen Konformation verloren gingens.

Wenngleich ein direkter Vergleich der Intensitäten der CD-Kurven aufgrund der unterschiedlichen Oligomerrückgrate, die verschiedene helikale Strukturen zur Folge haben, nur sehr eingeschränkt möglich ist, so kann dennoch aus der Betrachtung der Messkurven ein Trend der Stabilität der helikalen Faltung abgelesen werden. Das Oligomer **149** mit 17

aromatischen Ringen weist bereits in reinem Acetonitril bei Raumtemperatur eine ausgeprägte helikale Faltung mit Überschuss einer Helixhändigkeit auf, wie die CD-Kurve anzeigt. Währenddessen ist bei den beiden anderen Oligomeren **110** und **147** mit dem Triazol-*alt*-Pyridin-*alt*-Rückgrat dieser CD-Effekt nicht zu beobachten bzw. er ist nur vernachlässigbar klein. Die Klickamere **110** und **147** mit rigideren Oligomerrückgraten zeigen kein stabileres helikales Faltungsverhalten als das 17mer **149**; so wie es auch die Kraftfeldrechnungen vorhersagen (Abschnitt 6.3.3). Dies widerspricht unseren Erwartungen, nach denen aufgrund der Rigidität der Oligomerenrückgrate der Oligomere **110** und **147** eine besonders stabile helikale Faltung zu erwarten gewesen wäre.

Es zeigte sich, dass der solvophobe Effekt die bei dem Faltungsprozess der Oligomere dominierende Triebkraft ist, der alle anderen Wechselwirkungen und Kräfte untergeordnet sind. Dies wird bei der Betrachtung der CD- sowie UV/vis-Intensitäten in Abhängigkeit von dem Wasseranteil im Acetonitril deutlich. Bei allen drei Serien setzt die helikale Faltung deutlich erst ab einem Wassergehalt von über 40 Vol% ein, bei dem Oligomer **147** sogar erst deutlich ab 60 Vol%. Weiterhin zeigen alle drei Klickamere mit 17 aromatischen Ringen in unpolaren Lösungsmitteln wie CH_2Cl_2 und $CHCl_3$ kein helikales Faltungsverhalten.

Das Oligomerrückgrat **105** bzw. **111** wirkt sich also aufgrund seiner Rigidität nicht nur positiv auf die Ausbildung von helikalen Konformationen aus, sondern die Rückgratstruktur scheint weitere Faktoren zu bedingen, die die helikale Konformation destabilisieren.

Anhand der bisherigen Ergebnisse lassen sich hierfür nur Vermutungen anstellen, die mit Hilfe weiterer detaillierter Untersuchungen erst noch bewiesen werden müssen. Denkbar ist, dass es bei der Ausbildung einer helikalen Konformation des Oligomerenrückgrats **105** zu ungünstigen Stapelungen der Dipolmomente der Triazol- oder Pyridinringe kommt, die sich auf die Helix destabilisierend auswirken (vergleiche hierzu Abbildung 6–16). Zum anderen ist das Dipolmoment, das sich durch die Kombination der Triazol- mit den Pyridinringen ergibt, ein anderes als das, das der Kombination der Triazol- mit den Phenylringen entspringt. Je polarer das Oligomerrückgrat ist, desto geringer fällt die Amphiphilie des Rückgrats aus und desto weniger wird der solvophobe Effekt als Triebkraft für die Ausbildung der helikalen Strukturen wirken können. Diese fehlende Triebkraft führt schließlich dazu, dass in reinem Acetonitril ohne beigemischten Wasseranteil aufgrund der zu geringen Polarität eine helikale Faltung nicht beobachtet werden kann.

Wenn die letztgenannten Punkte mit der hohen Gewichtung zutreffen wie eben vermutet, dann sollte jedoch auch ein ausgeprägter Unterschied in dem Faltungsverhalten der beiden

Oligomeren **110** und **147** feststellbar sein. Diese verfügen über Substituenten von entgegengesetztem elektronischen Charakter (elektronenschiebend vs. elektronenziehend). Ein signifikanter Unterschied der helikalen Faltung trat jedoch nicht zu Tage.

Letztlich bleibt festzuhalten, dass der solvophobe Effekt die entscheidende Triebkraft für die Einnahme einer helikalen Konformation der Oligomerenstränge *dieser Länge* zu sein scheint und andere stabilisierende oder destabilisierende Faktoren dieser Kraft untergeordnet sind. Bei wesentlich längeren Systemen scheint die π-π-Stapelwechselwirkung zu dominieren, was zu stabilen helikalen Konformationen selbst in unpolaren Lösungsmitteln führt (siehe Kapitel 8).

6.4.2.1 Temperaturabhängiges Faltungsverhalten

Um weitere Einblicke in die helikale Faltung in Abhängigkeit von der Struktur des Oligomerenrückgrats zu erlangen, wurden temperaturabhängige Messungen bei verschiedenen Lösungsmittelzusammensetzungen mit den Oligomeren **110** und **149** durchgeführt. Diese beiden Oligomere unterscheiden sich nur in der Art des Oligomerenrückgrats voneinander (Pyridin *vs.* Phenyl, d.h. eingeschränkt rigide *vs.* flexibel) und besitzen ansonsten identische Seitengruppenfunktionalitäten. In Abbildung 6–25 (oben) ist das helikale Faltungsverhalten der beiden Oligomere **149** (links) und **110** (rechts) in einem Acetonitril-Wasser-Gemisch (60 Vol% Wasser) dargestellt.

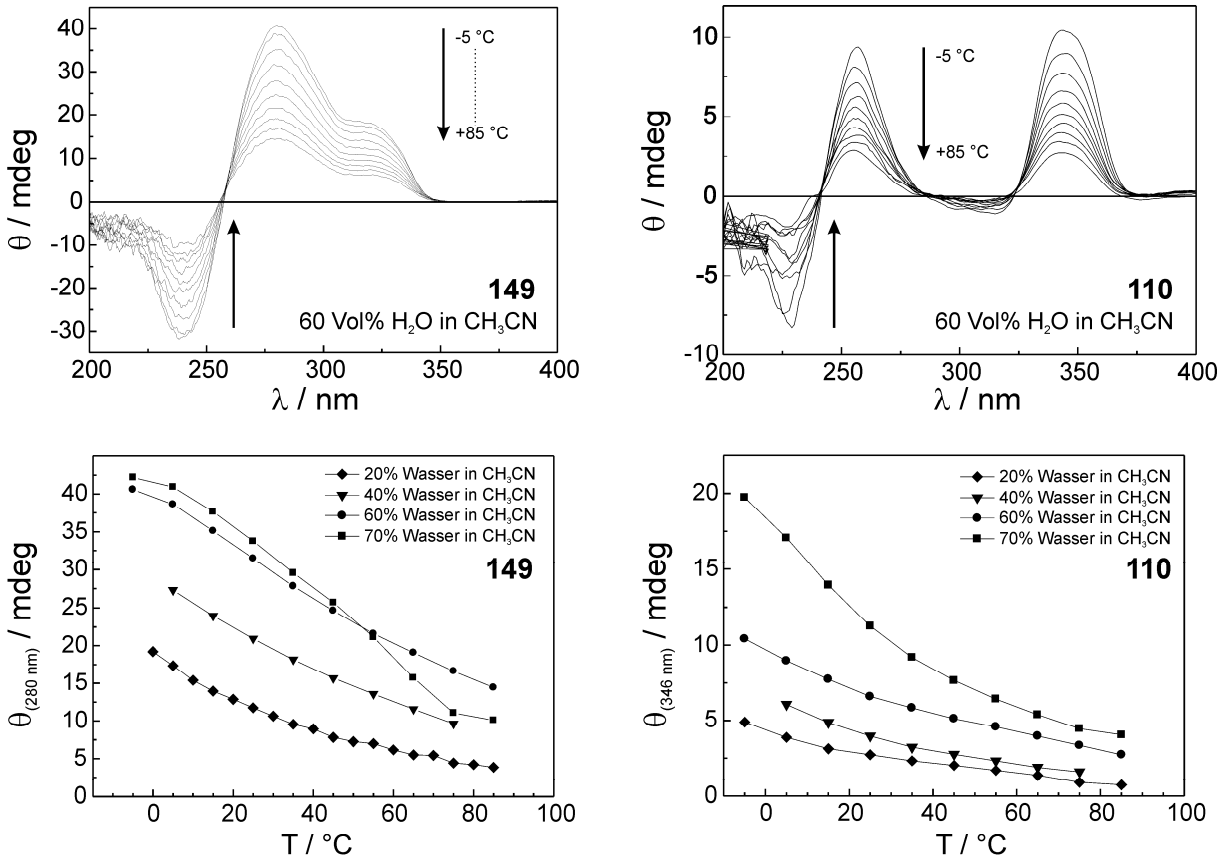


Abbildung 6–25: Temperaturabhängiges Faltungsverhalten der beiden Oligomere **149** und **110** untersucht mit Hilfe der CD-Spektroskopie. Oben: in einem Wasser-Acetonitril-Gemisch mit 60 Vol% Wasser; Unten: Auftragung der Elliptizität gegen die Temperatur bei Lösungsmittelgemischen zunehmender Polarität ($c = 8 \cdot 10^{-6}$ mol/L in allen Untersuchungen).

Bei beiden Oligomeren nimmt die CD-Intensität mit steigender Temperatur ab, was auf die Depopulation der helikalen Struktur hindeutet, verbunden mit dem Übergang in eine ungeordnete Knäuel-Struktur. Das temperaturabhängige helikale Faltungsverhalten wurde in Lösungsmittelgemischen mit unterschiedlicher Polarität, d.h. Wasseranteil, untersucht. Der Wasseranteil in Acetonitril wurde schrittweise von 20 Vol%, über 40 Vol% und 60 Vol%, auf schließlich 70 Vol% erhöht. In Abbildung 6–25 (unten) sind die temperaturabhängigen CD-Intensitäten bei den genannten Lösungsmittelzusammensetzungen aufgetragen.

Den Kurven ist ein mit steigender Temperatur exponentiell abfallender Kurvenverlauf gemeinsam, der ab einer Temperatur von etwa 75 °C flacher wird und das Ende der

Depopulation der helikalen Konformation andeutet.[13] Die Kurvenverläufe der Entfaltung der beiden Serien sind einander recht ähnlich, aufgrund der anfänglich höheren CD-Intensität des Oligomers **149** fallen die CD-Intensitäten mit steigender Temperatur etwas stärker ab. Mit steigendem Wasseranteil werden die Kurven zu höheren Elliptizitätswerten verschoben, d.h. höhere Anfangs- und Endelliptizitäten. Als einzige Ausnahme ist im Oligomer **149** der ab einer Temperatur von 40 °C steil abfallende Verlauf der CD-Intensität bei einem Wasseranteil von 70 Vol% in Acetonitril zu vermerken. Bis zu einer Temperatur von 40 °C liegt die CD-Intensität wie zu erwarten oberhalb der Messreihe mit 60 Vol% Wasser, dann jedoch sinkt die Intensität zum Teil deutlich darunter. Dieses Ergebnis ist insofern überraschend, als die helikale Faltung primär von dem solvophoben Effekt vorangetrieben wird und demnach zu erwarten wäre, dass die CD-Intensitäten umso höher liegen, je polarer das Lösungsmittel ist (in dem bisher diskutierten Bereich der Lösungsmittelzusammensetzung von max. 80 Vol% Wasser in Acetonitril). Die hohe Polarität des Lösungsmittels bedingt durch den hohen Wasseranteil in Verbindung mit der Temperatur von über 40 °C scheint einen in Konkurrenz zu der helikalen Faltung eintretenden Effekt, z.B. Aggregatbildung, zur Folge zu haben (*vide infra*).

Der durch die Temperatur hervorgerufene Prozess der Entfaltung ist vollständig reversibel, was für eine große Stabilität und Inertheit der Oligomersysteme spricht, die selbst Temperaturen von 85 °C in stark wässrigen Systemen überdauern.

Ein außergewöhnlicher Effekt ist mit steigender Temperatur bei einem Wasseranteil von 80 Vol% in Acetonitril zu beobachten (vgl. Abbildung 6–26). Bei dem Klickamer **110** sinkt wie zu erwarten zunächst die CD-Intensität mit steigender Temperatur, ab einer Temperatur von 45 °C zeigt sich jedoch sprunghaft ein vollständig anderer Kurvenverlauf mit einer anderen Kurvenform. Bereits die CD-Kurve der Temperatur von 45 °C durchläuft nicht mehr den isodichroischen Punkt der vorherigen Kurven bei 243 nm, indikativ für das Einsetzen eines anderen strukturellen Umorganisationsprozesses. Die Kurven oberhalb 45 °C „kippen“ in den stark negativen CD-Bereich, der Kurvenverlauf ist nicht mehr klar definiert und zudem schlecht aufgelöst. Der isodichroische Punkt bei 243 nm wird nicht mehr durchlaufen, stattdessen entsteht ein neuer bei 211 nm.

[13] Der einstellbare Temperaturbereich wurde durch das Lösungsmittelgemisch Acetonitril-Wasser auf maximal 85 °C bzw. minimal -5 °C beschränkt.

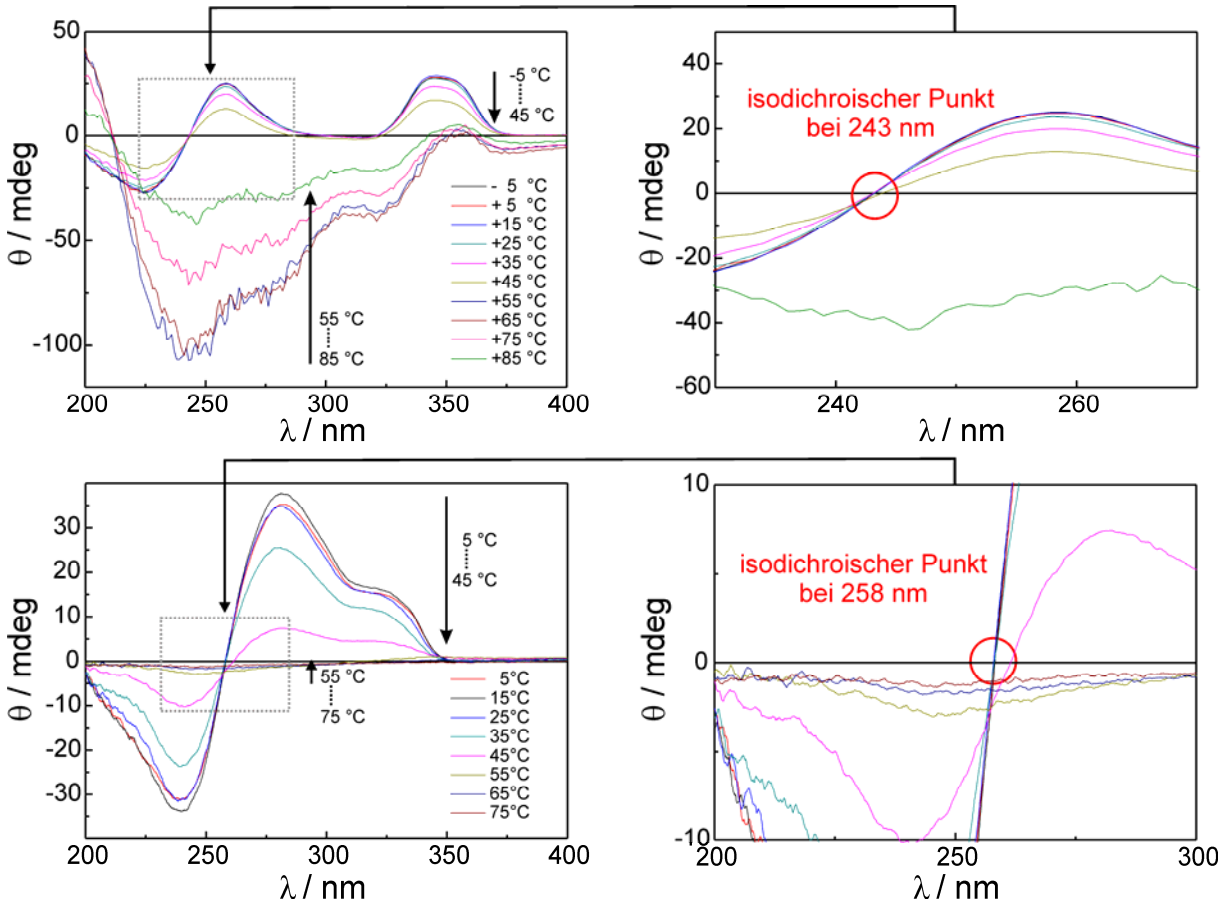


Abbildung 6–26: Anomalie des temperaturabhängigen Faltungsverhaltens der beiden Oligomere **110** (oben) und **149** (unten) in einem Lösungsmittelgemisch von 80 Vol% Wasser in Acetonitril untersucht mit Hilfe der CD-Spektroskopie ($c = 8 \cdot 10^{-6}$ mol/L)

Bei dem Oligomer **149** ist ebenfalls ein ähnlich sprunghaft auftretender Effekt ab einer Temperatur von 45 °C zu beobachten, die Kurve bei 45 °C durchläuft nicht mehr den isodichroischen Punkt bei 258 nm. Die Kurven des Temperaturbereichs von 55 °C bis 75 °C besitzen eine nur geringe Intensität und vollkommen andere Kurvenform.

Bei beiden Serien ist dieser sprunghafte Effekt ab 45 °C in seiner Tendenz reproduzierbar zu beobachten, die genauen Kurvenverläufe sind oberhalb dieser Temperatur jedoch nicht reproduzierbar. Nach Abkühlen unter 45 °C folgt die CD-Kurve wieder dem vorherigen Verlauf. Die mangelnde Reproduzierbarkeit, die sprunghafte Veränderung des Kurvenverlaufs, das Fehlen eines über den gesamten Temperaturberich bestehenden isodichroischen Punktes sowie der zum Teil stark verrauschte Kurvenverlauf sprechen nicht für das Vorliegen von wohldefinierten und isolierten helikalen Strukturen unter diesen Bedingungen, als vielmehr für dynamische Aggregationsprozesse diverser Konformere. Vorstellbar ist, dass die Oligomere bei diesem hohen Wasseranteil im Lösungsmittel schlecht

solvatisiert werden und daher eine höhere Tendenz der Aggregatbildung zeigen (Minimierung der Wechselwirkung mit der Umgebung). Die erhöhte Temperatur vergrößert den Entropieterm in der Gibbschen Gleichung derart stark, dass die Freisetzung von Lösungsmittel als Folge der Aggregation entropisch begünstigt wird. Dieses Phänomen wurde vor kurzem bei Klick-Dendrimeren in der Arbeitsgruppe *Hecht* beobachtet.[45]

Weder bei den Experimenten mit steigender oder sinkender Lösungsmittelpolarität noch bei den temperaturabhängigen Messungen wurden bei Auftragungen der Intensitäten sigmoidale Kurvenverläufe erhalten, bei denen die Kurven zu Beginn der Messreihe sanft ansteigen und zum Ende hin flach auslaufen. Ein solcher sigmoidaler Kurvenverlauf wäre eine charakteristische, typische Signatur eines kooperativen Faltungsprozesses, der einem Zweizustandsübergang, d.h. dem Übergang zwischen Knäuel und Helix (jeweils vollständig) entspricht. Zum einen konnte unter den möglichen Versuchbedingungen keine komplette (Ent)faltung erreicht werden und zum anderen wurde kein scharfer, d.h. sigmoidaler Übergang gefunden. Letzteres impliziert, dass die helikale Faltung in den untersuchten Oligomeren nur sehr gering kooperativ abläuft, wobei eine Quantifizierung experimentell leider nicht möglich ist.[46] Aus demselben Grund konnten thermodynamische Parameter wie die Helixstabilisierungsenergie ΔG leider nicht bestimmt werden.[2]

6.4.2.2 Aggregationsverhalten der Nonamere

Die kürzeren Oligomere **148**, **118** und **146** mit 9 aromatischen Ringen wurden ebenfalls mit Hilfe der CD-, UV/vis sowie Fluoreszenz-Spektroskopie unter den gleichen Bedingungen wie die längeren Klickamere mit 17 aromatischen Ringen vermessen. Es zeigte sich jedoch, dass eine helikale Faltung unter den zugänglichen Versuchsbedingungen mit Hilfe der optischen Spektroskopie nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte. Alle drei Serien zeigen in Acetonitril eine Nulllinie im CD-Spektrum. Bei erhöhtem Wasseranteil von 80 Vol% in Acetonitril und einer Konzentration oberhalb von $1.0 \cdot 10^{-5}$ mol/L konnten bei den beiden 9meren **146** und **118** von der Nulllinie abweichende CD-Kurven erhalten werden, die in ihrem Kurvenverlauf auch denen der entsprechenden 17mere gleichen, jedoch änderte sich der Cotton-Effekt stark mit der Zeit in seiner Intensität (Zu- und Abnahme), so dass unter diesen Messbedingungen von der Ausbildung von Aggregaten ausgegangen werden kann.

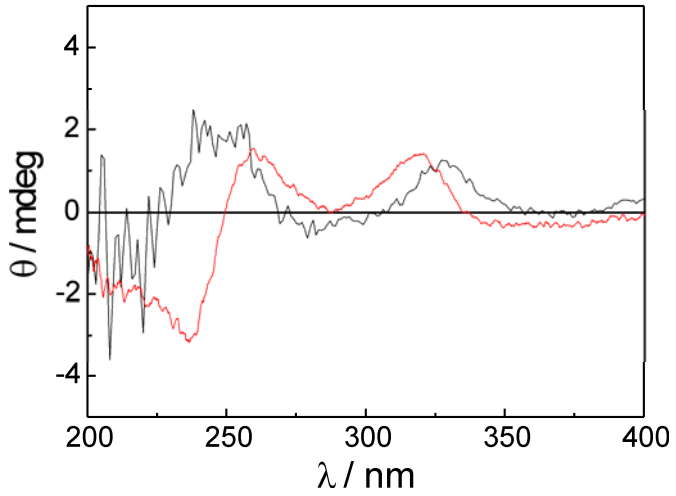


Abbildung 6–27: CD-Kurven der Klickamere (9mer) **146** (rote Kurve; c = 1 · 10^{-5} mol/L) und **118** (schwarze Kurve; c = 1.6 · 10^{-5} mol/L) in Acetonitril mit 80 Vol% Wasseranteil (25 °C).

Verdünnungsexperimente konnten wegen der stark variierenden Signalintensität sowie dem schlechten Signal-Rausch-Verhältnis nicht sinnvoll durchgeführt werden. Auch eine mögliche durch Chloridionen induzierte helikale Faltung (vergleiche Abschnitt 6.4.3, *vide infra*) konnte nicht anhand eines Cotton-Effektes oder eines hypochromen Effekts im UV/vis-Spektrum nachgewiesen werden. Genauere Einblicke in die Vorgänge der Aggregation dürften hierzu noch ausstehende Messungen der dynamischen Lichtstreuung geben.

6.4.3 Responsivität der Foldamere

In das Oligomergerüst der Klickamere **110** und **147** wurden BTP-Einheiten implementiert, die aufgrund ihrer Präorganisation in die gebeugte hufeisenförmige *anti-anti*-Konformation helikogene Eigenschaften besitzen sollten. Wie in den Untersuchungen oben gezeigt, trifft diese helikogene Eigenschaft nur limitiert zu und ist dem solvophoben Effekt als Triebkraft für die helikale Faltung stark untergeordnet. Dennoch besitzt die BTP-Struktur die besondere Eigenschaft, durch Protonierung oder Koordination an Übergangsmetallionen in Lösung und an Oberflächen in Flüssig-Fest-Grenzflächen konformationell geschaltet werden zu können. Mit der Konformationsumwandlung geht eine bemerkenswerte strukturelle Änderung einher: wie in Kapitel 4.5 beschrieben ändert sich die Geometrie von der geknickten hufeisenförmigen hin zu einer gestreckten, länglichen Struktur. Die Geometrieänderung einzelner BTP-Einheiten sollte zur Folge haben, dass die helikale Konformation denaturiert wird und stattdessen ein protonierter bzw. metallierter Strang vorliegt (Abbildung 6–28).

Idealerweise könnte dies in einer Titration schrittweise gesteuert erfolgen und etappenweise die kontrollierte Entfaltung bewirken.

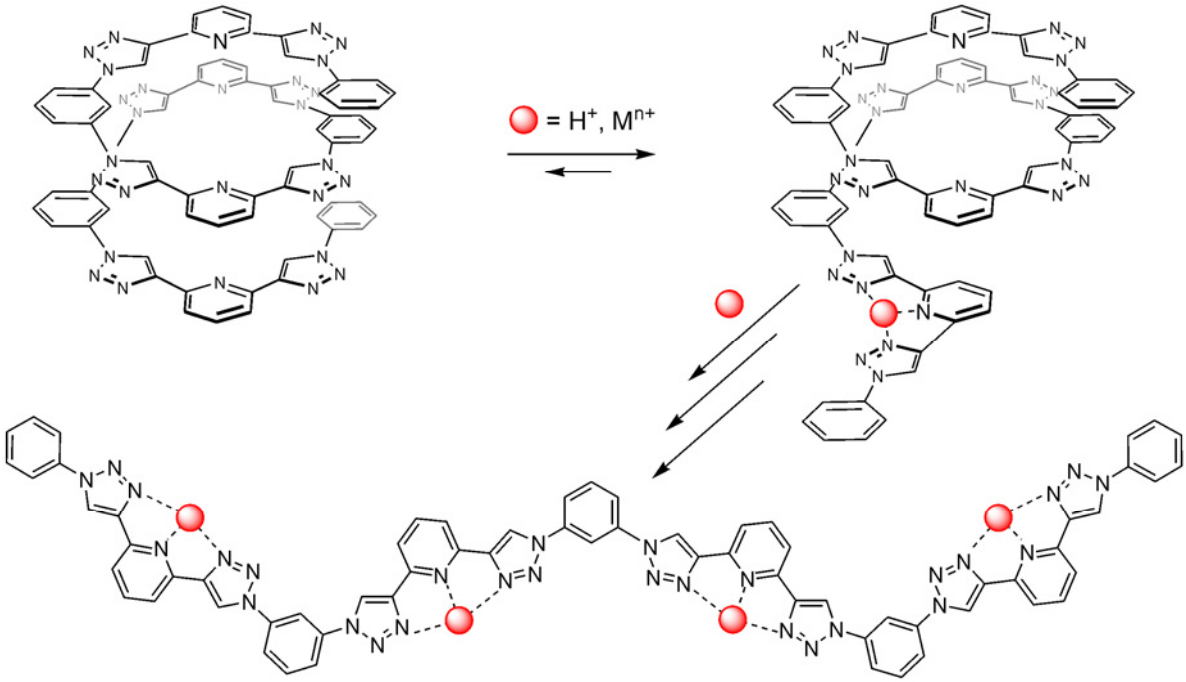


Abbildung 6–28: Illustration der konformationellen Schaltbarkeit einzelner BTP-Einheiten des Oligomerenstrangs **110** bzw. **147**, die mit der Auflösung der helikalen Konformation einhergehen (die Seitenketten sind der Übersichtlichkeit wegen nicht abgebildet).

Der Effekt der pH- und Metallionen-Responsivität wurde zunächst bei dem Klickamer **147** überprüft. Zu dem in einer helikalen Konformation vorliegenden Klickamer **147** wurde in einer pH-neutralen Lösung (in Anlehnung an die Ausbildung von Fe(II)-Komplexen der BTP-Liganden) $Fe(II)(OTf)_2$ gelöst in CH_3CN gegeben, jedoch ohne eine Änderung des CD-Signals zu beobachten (auch nicht bei 100 Äquivalenten). Ebenso führte die Einwirkung von Cu(I)-Ionen zu keiner Abnahme des CD-Signals, die indikativ für die Auflösung der helikalen Konformation wäre. Erst die Zugabe einer 0.1 molaren wässrigen HCl-Lösung hatte einen bemerkenswerten Effekt zu Folge, allerdings nicht den erwarteten der Denaturierung.

Durch den Zusatz der 0.1 molaren HCl-Lösung wurde augenblicklich das exakte Spiegelbild der CD-Kurve erhalten (Abbildung 6–29). Die Inversion des CD-Signals lässt sich plausibel nur mit einer Inversion des Helixdrehsinns der vorliegenden Helixstruktur erklären – bei ansonsten gleich bleibender Helixstruktur!

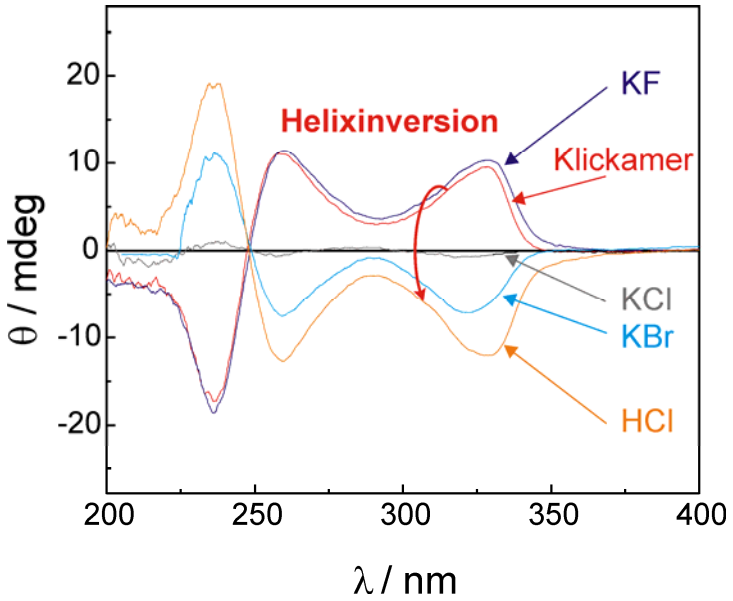


Abbildung 6–29: Optisches Ansprechverhalten des Klickamers **147** auf Halogenidionen: KF, KCl, KBr (unter neutralen pH-Bedingungen) und HCl (Konzentration des Oligomers: $8 \cdot 10^{-6}$ M; Lösungsmittel: 75 Vol% Wasser in Acetonitril bei 25 °C).

Solch ein Effekt der Helixinversion wird, wie in Kapitel 2.1.1 beschrieben, normalerweise nur durch die Wechselwirkung mit dem anderen Enantiomer eines chiralen Stimulus beobachtet. In diesem Fall müssten, um einen derartigen Effekt der Helixinversion hervorzurufen, normalerweise die Seitenketten an dem Oligomerrückgrat mit der *S*-Konfiguration gegen die gleichen Seitenketten mit *R*-Konfiguration ausgetauscht werden. In der wässrigen Salzsäure liegt jedoch überhaupt kein chiraler Stimulus vor, der die chirale Information auf das Oligomerenrückgrat transferieren könnte. Erstaunlicherweise muss es sich hierbei um eine Helixinversion handeln, die durch einen *achiralen* Stimulus hervorgerufen wird (vgl. Abbildung 6–30).

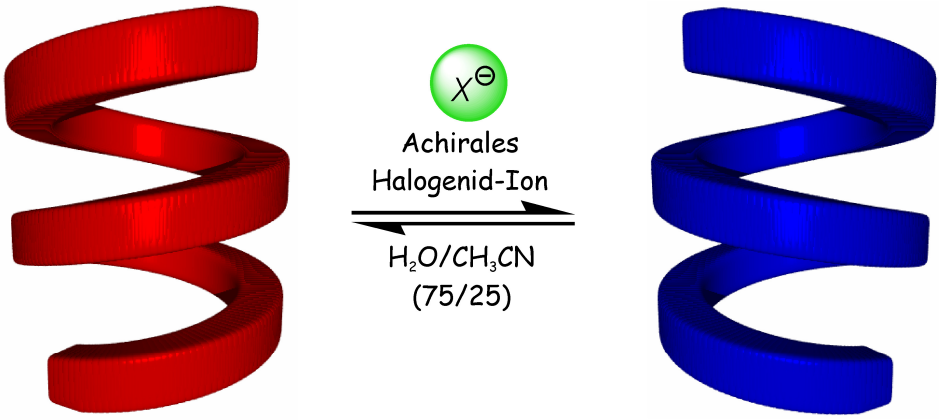


Abbildung 6–30: Inversion des Helixdrehsinns hervorgerufen durch einen achiralen Stimulus.

Um diesem erstaunlichen Effekt nachzugehen und die Rolle des Gegenions in diesem Erkennungsprozess zu untersuchen, wurde der Einfluss unterschiedlicher Halogenidionen auf den Verlauf des CD-Signals bei neutralem pH-Wert untersucht. Während die Zugabe von Fluoridionen zu einem leichten Anstieg der CD-Intensität bei ansonsten gleichem Kurvenverlauf führte, verursachten Chlorid- und Bromidionen invertierte Kurvenverläufe. Mit KCl wurde eine deutlich kleinere invertierte CD-Intensität beobachtet als mit HCl. Der isodichroische Punkt bei 248 nm und die konstante Lage bei gleicher relativer Intensität der Kurven unterstreichen das Vorhandensein einer „sauberen“ Inversion, d.h. eines Zweizustandsübergangs, bei ansonsten gleichbleibender helikaler Konformation. Die Bildung von Aggregaten konnte durch das Vermessen der vorliegenden Lösung mit dynamischer Lichtstreuung ausgeschlossen werden.

Die Recherche in der Literatur nach einem solchen Phänomen zeigte, dass es sich hierbei um das erste Beispiel einer Helixinversion hervorgerufen durch einen *achiralen* Stimulus handelt.[18] Bemerkenswert ist auch die Selektivität bezüglich der Halogenidionen, vor allem vor dem Hintergrund, dass Halogenidionen insbesondere in wässrigen Medien bekanntermaßen schwer zu erkennen sind.[47,48]

Über den Mechanismus der Anionenerkennung lässt sich bislang nur spekulieren, offenbar scheint aber die Größe des Anions bei der Wechselwirkung mit der Helix eine wesentliche Rolle zu spielen. Eine Absenkung des pH-Werts scheint den Effekt noch zu verstärken, allerdings spielt das Gegenion beim Erkennungsprozess augenscheinlich nur eine untergeordnete Rolle, wie durch ein unverändertes CD-Signal nach Komplexierung des Kaliumions mit [18] Krone-6 nachgewiesen wurde (Abbildung 6–31).

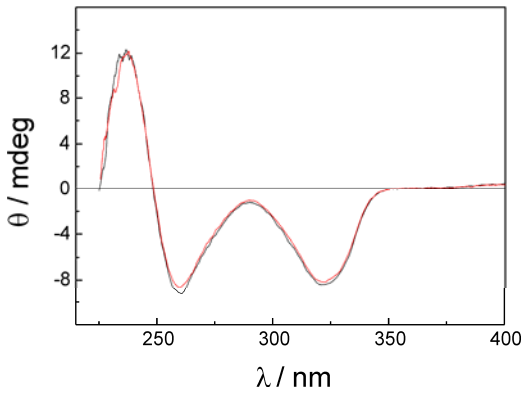


Abbildung 6–31: CD Spektrum des Oligomers **147** (Konzentration: $8 \cdot 10^{-6}$ M) und KBr ($37.5 \cdot 10^{-3}$ M) in Abwesenheit (schwarze Kurve) und Anwesenheit (rote Kurve) von 18-Krone-6 ($112{,}5 \cdot 10^{-3}$ M, 3-facher Überschuss bezüglich K^+) in 75 Vol% Wasser in Acetonitril bei 25 °C.

Erste Überlegungen zu dem Prozess der Anionenerkennung legten eine Wechselwirkung der Anionen mit den Oligo(ethylenglycol)-Seitenketten nahe, die die Träger der chiralen Information sind. Hierbei könnte sich die Wechselwirkung mit den Protonen der HCl über Wasserstoffbrücken positiv auf die Einlagerung auswirken. Der durch die Einlagerung veränderte Raumanspruch der chiralen Seitenketten könnte die Helixinversion zur Folge haben bei ansonsten gleich bleibender helikaler Struktur.

Plausibler erscheint mittlerweile allerdings die folgende Erklärung: nachdem das Phänomen der Helixinversion von uns entdeckt worden war, erschienen von *Flood* und Mitarbeitern[49-51] sowie *Craig* und Mitarbeitern[52] Publikationen, die die Thematik der Wechselwirkung von cyclischen und linearen (hetero)aromatischen-Triazol-Gerüsten mit Halogenidionen und insbesondere mit Chloridionen, behandeln. Hierin wird beschrieben, dass die Wechselwirkung mit den Halogenidionen über die positiv polarisierten Protonen der C-H-Gruppen der Triazole, aber auch den Protonen der *meta*-Phenyleneinheiten stattfindet, wobei sich das große Dipolmoment der Triazole von 5 D[53,54] positiv auf die Wechselwirkung auswirkt. *Craig* und Mitarbeiter konnten über die Wechselwirkung mit Chloridionen die Faltung eines linearen Oligomerstrangs in eine helikale Konformation hervorrufen.[52] Hierbei ist allerdings zu betonen, dass alle diese Untersuchungen in schwach polaren organischen Lösungsmitteln durchgeführt wurden. Bei dem von uns beobachteten Phänomen der Helixinversion ist daher anzunehmen, dass die Halogenidionen in dem Innern der vorliegenden Helix anbinden und dadurch eine Helixinversion hervorrufen. Hierbei ist allerdings festzuhalten, dass die Helixstruktur durch die Wechselwirkung ansonsten nicht beeinflusst wird, da alle Kurven durch denselben isodichroischen Punkt bei 248 nm verlaufen.

Der Effekt der Helixinversion mit Chloridionen wurde auch mit den beiden Klickameren **110** und **149** untersucht. Das Oligomer **149** mit dem Phenyl-*alt*-Triazol-Rückgrat, das strukturell verwandt mit dem System von *Craig*, jedoch amphiphil ist, zeigte nur eine ganz schwache Veränderung der Intensität des CD-Signals, die wahrscheinlich auf die veränderte Polarität des Lösungsmittelmediums zurückgeht.

Das CD-Signal des Oligomers **110** änderte sich zwar massiv bei Zusatz von wässrigen KCl- oder HCl-Lösungen, jedoch lassen die folgend geschilderten Beobachtungen nur den Rückschluss zu, dass die Klickamere unter diesen Bedingungen intermolekular zu hierarchischen Architekturen höherer Ordnung aggregieren.

In Abbildung 6–32 sind die CD- und UV/vis-Spektren des Klickamers **110** in Wasser-Acetonitril-Mischungen ohne Chloridionen (H_2O/CH_3CN 8/2, gestrichelte Kurve) und mit

Chloridionen (0.075 M KCl) abgebildet. In der wässrigen Acetonitril-Lösung wurde ein CD-Signal mit positivem Cotton-Effekt beobachtet, während die Wechselwirkung mit Chloridionen zu einem Cotton-Effekt mit negativem CD-Signal führte. Die Intensität der CD-Kurven wuchs mit der Zeit stark an wie die Abbildung 6–32 zeigt. Erst nach einem Zeitraum von drei Tagen wurde die endgültige CD-Intensität erreicht. Alle CD-Kurven zunehmender Intensität verlaufen durch einen isodichroischen Punkt bei 242 nm. Allein die Kurve der Probe in dem wässrigen Acetonitril (H_2O/CH_3CN 8/2) ohne Chloridionen schneidet den isodichroischen Punkt nicht und hat auch eine leicht veränderte CD-Kurvenform. Interessanterweise änderte sich im Gegensatz zu der CD-Intensität die UV-Absorption fast gar nicht (Abbildung 6–32, rechts). Aufgrund der stark schwankenden Intensität waren Verdünnungsexperimente nicht erfolgreich (bei Verdünnung der Probe setzte die Intensitätsequilibrierung erneut ein). Diese dargestellten Eigenschaften der Probe bei Anwesenheit von Chloridionen sprechen für die dynamische Ausbildung von zunächst kleineren Aggregaten durch die Wechselwirkung mit den Chloridionen. Die Aggregate besitzen wahrscheinlich teilweise einen der Helix entgegengesetzten Drehsinn. Mit der Zeit stapeln die kleineren Aggregate übereinander unter Ausbildung größerer Architekturen, die einen einheitlichen der Helix entgegengesetzten Drehsinn besitzen.[55] Dies äußert sich in der Zunahme der CD-Intensität, während das Absorptionsverhalten der Aggregate dasselbe bleibt. Das Gleichgewicht zwischen kleineren und größeren Aggregaten hat das Vorliegen eines isodichroischen Punktes zur Folge. Die CD-Kurve der Probe ohne Chloridionen verläuft nicht durch diesen Punkt, da hier ein *anderes* Gleichgewicht vorliegt, nämlich zwischen Knäuel und Helix.

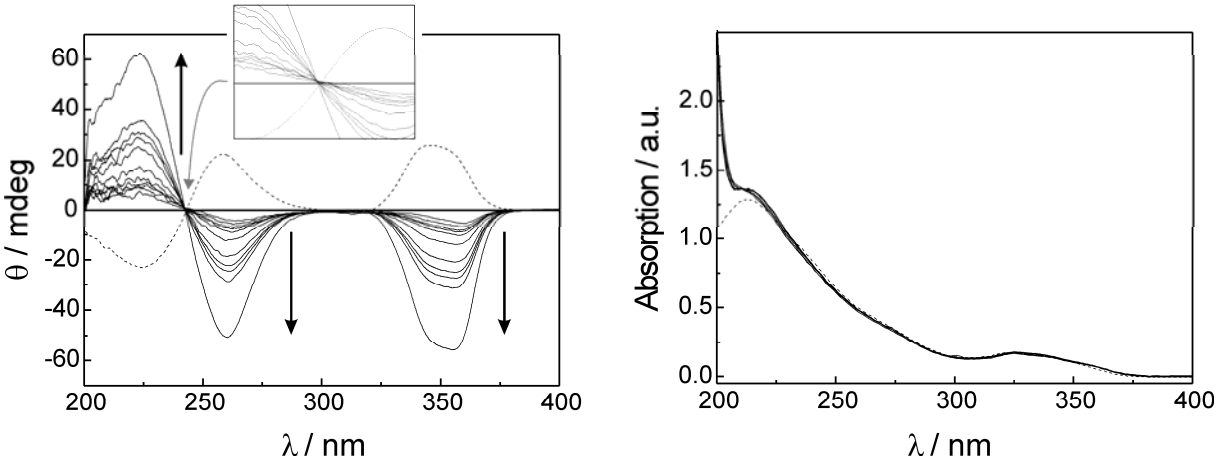


Abbildung 6–32: CD-Kurven (links) und UV/vis-Kurven (rechts) des Klickamers **110** in wässrigem Acetonitril (80 Vol% H_2O) unter Wechselwirkung mit Chloridionen (0.075 M KCl). Die Kurven des reinen Klickamers **110** ohne Cl^- sind gestrichelt dargestellt. Die Chloridionen-induzierte Aggregation hat eine allmähliche Zunahme der CD-Intensität zur Folge wie anhand der Pfeile verdeutlicht wird (c(110) = $8 \cdot 10^{-6}$ M; c(Cl-) = $75 \cdot 10^{-3}$ M, 25 °C).

Ein ähnlicher Effekt wurde bei dem Oligomer **110** mit 0.1 molarer wässriger HCl beobachtet. Auch hier wurde eine CD-Kurve mit einem negativen Cotton-Effekt erhalten, wiederum jedoch nicht das exakte Spiegelbild der CD-Kurve in wässrigem CH_3CN. Wieder schwankte die CD-Intensität sehr stark und blieb erst nach einer Woche konstant. Gleichermaßen spricht die Zunahme der negativen CD-Intensität über einen großen Zeitraum für die dynamische Ausbildung von Aggregaten, bei der sich das Gleichgewicht zwischen Knäuel und Aggregat sehr langsam einstellt.

6.5 Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Arbeit konnte mit Hilfe der Klick-Reaktion eine neue, als Klickamere bezeichnete Klasse von Foldameren mit außergewöhnlichen Faltungs- und Erkennungseigenschaften in wässrigen Systemen synthetisiert werden. Hierzu wurden nach erfolgreicher Monomersynthese verschiedene Reaktionsprotokolle für die Klick-Reaktion erarbeitet und optimiert. Die Darstellung der Oligomerstränge erfolgte in einem bidirektionalen repetitiven Synthesecyclus, der ein schnelles kontrolliertes Wachstum der Oligomerenstränge ermöglicht. Auf diese Weise konnten Klickamer-Nonamere und -Heptadecamere mit 9 bzw. 17 aromatischen Ringen von drei verschiedenen Oligomerenserien dargestellt werden, die sich zum Teil in der Art ihres Rückgrats unterscheiden. Die Oligomerenserie **104** besteht aus Phenyl-*alt*-Triazol-Einheiten und besitzt ein recht flexibles Rückgrat verglichen mit dem der beiden Oligomerenserien **105** und **111**. Diese besitzen in ihrem Rückgrat bestehend aus

Phenyl-*alt*-Triazol-*alt*-Pyridin-*alt*-Triazol-Ringen integrierte BTP-Einheiten, die in eine gebeugte Konformation präorganisiert sind. Diese verleihen dem Rückgrat eine höhere Rigidität, die sich stabilisierend auf die Ausbildung einer helikalen Konformation auswirken sollte. Das Faltungsverhalten der Oligomerenserien **105** und **111** wurde weiterhin in Abhängigkeit von der Art der Funktionalität angeknüpfter Seitenketten untersucht;[30,31] während die Oligomerenserie **105** elektronenziehende Estergruppen besitzt, verfügt **111** teilweise über elektronenschiebende Ethergruppen.

Nicht erfolgreich war die Synthese des Monomerbausteins **109** (Abbildung 6–1) und damit die Darstellung von Oligomeren der Serie **106**, die sich vermutlich durch ein vollkommen steifes Rückgrat definieren und somit eine äußerst stabile helikale Konformation aufweisen sollten.

Begleitend zu der Synthese und den spektroskopischen Untersuchungen wurden Kraftfeldrechnungen mit Kontinuummodell (Simulation von Wasser) mit den beiden Oligomerenserien **104** und **105** durchgeführt. Hier zeigte sich, dass bereits ab einer Oligomerenlänge von nur 7 aromatischen Ringen bei beiden Oligomerenserien **104** und **105** die helikale Konformation gegenüber der gestreckten Konformation stabilisiert sein sollte. Im Kontinuummodell wurde wider Erwarten für das 17mer der Oligomerserie **104** eine größere Stabilität der helikalen Konformation berechnet.

Die dargestellten Oligomeren der Serien **104**, **105** und **111** besitzen chirale Oligo(ethylenglycol)-Seitenketten, die es ermöglichen, die helikale Faltung mit Hilfe der CD-Spektroskopie zu untersuchen. Weiterhin wurden die UV/vis- und Fluoreszenz-Spektroskopie als Analysemethoden verwendet. Während die 9mere der genannten Oligomerenserien teilweise die Aggregation zu chiralen Architekturen vermuten lassen, zeigen die entsprechenden drei 17mere ein ausgeprägtes helikales Faltungsverhalten in wässrigem Acetonitril, wie die hypochrome Verschiebung der Absorptionsbanden in den UV/vis-Absorptionsspektren sowie der signifikante Kurvenverlauf im CD-Spektrum mit einer positiven Excitonenchiralität belegen. In den Fluoreszenzspektren ist teilweise der Übergang von einer scharfen monomerähnlichen Emission zu einer breiten, excimerenähnlichen Emission zu beobachten. Um Aggregationseffekte bei der helikalen Faltung auszuschließen, wurden Verdünnungsexperimente sowie teilweise Analysen mit der dynamischen Lichtstreuung durchgeführt. Es zeigte sich, dass die rigideren Klickamere **147** und **110**, in denen präorganisierte BTP-Einheiten in das Rückgrat integriert sind, sich in der UV-Absorption sowie dem Verlauf der CD-Kurven sehr ähnlich sind, aber keine stabilere helikale

Konformation aufweisen als das flexiblere Klickamer **149**. Bei allen drei 17meren ist die Haupttriebkraft der helikalen Faltung der solvophobe Effekt beruhend auf der Amphiphilie der Oligomeren, hervorgerufen durch die polaren Seitenketten.

Das Klickamer **110** bildet in Gegenwart von Chloridionen Aggregate mit einem zur Helix entgegengesetzten Drehsinn aus, wie anhand des über mehrere Tage anwachsenden CD-Signals mit negativem Cotton-Effekt abzuleiten ist. Dementgegen zeigt das Klickamer **147** ein beachtliches Phänomen: die Wechselwirkung mit Chloridionen führt hier augenblicklich zu exakt dem invertierten CD-Signal bei unveränderter Kurvenform. Dies lässt sich nur mit einer Helixinversion erklären, hervorgerufen durch die Wechselwirkung mit einem *achiralen* Stimulus, dem Chloridion. Helixinversionen sind sonst nur bei Wechselwirkung mit *chiralen* Stimuli wie dem anderen Enantiomer bekannt. Zudem zeigt sich die beachtliche (Größen)-Selektivität des Systems in wässrigen Medien gegenüber Halogenidionen, denn nur Chloridionen führen zu exakt dem invertierten CD-Signal.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in "Angewandte Chemie".[56]

Weiterführende Studien sollen die strukturellen Grundlagen der Halogenidionenerkennung sowie den Prozess der Helixinversion klären. Beispielsweise wäre es interessant zu analysieren, ob die einzigartige Helixinversion immer noch stattfindet, wenn strukturell leicht veränderte chirale Oligo(ethylenglycol)seitenketten an das gleiche Oligomerrückgrat gebunden werden. Dies würde Gewissheit darüber schaffen, ob die Chloridionenerkennung im Innern der Helix stattfindet oder ob die Helixinversion durch die Wechselwirkung der Chloridionen mit den chiralen Seitenketten hervorgerufen wird. Zusätzliche Studien können auf die Erkennung von Übergangsmetallionen ausgeweitet werden. Bei den Erkennungsprozessen von grundlegender Bedeutung sind die Nachweisgrenzen der Halogenidionen bzw. Metallionen, die im Folgenden ermittelt werden müssten.

In weiterführenden Studien sollten die Seitenketten über stabilere Funktionalitäten wie Amidbindungen angeknüpft werden, da anzunehmen ist, dass die zum Teil geringen Ausbeuten der Synthese der Klickamere mit 17 aromatischen Ringen auf die Labilität der Estergruppen zurückzuführen sind. Dies könnte potentiell auch die Synthese längerer oligomerer Stränge ermöglichen. In diesem Zusammenhang sollte auch die Synthese an der Festphase genannt werden,[22] die die Darstellung langer definierter Oligomerer quasi über Nacht ermöglichen könnte, wobei hier auf leicht zugängliche Monomerbausteine zurückgegriffen werden müsste.

Von besonderem Interesse ist die Darstellung von Oligomeren, die ein vollkommen rigides Rückgrat aus Pyridin-*alt*-Triazol-Ringen besitzen (**106**), das unabhängig von der Umgebung eine sehr stabile helikale Konformation ausbildet (vgl. folgendes Kapitel 7). Dies könnte die Gewinnung von Kristallstrukturen ermöglichen und dadurch detaillierte Einblicke in helikale Architekturen auf Basis von Triazol-*alt*-Pyridin-Rückgraten erlauben.

Derzeit wird auf den Ergebnissen dieser Arbeit aufbauend die Möglichkeit untersucht, photoschaltbare Azogruppen in das entsprechende Polymerrückgrat zu integrieren, um die Faltung in eine helikale Konformation mit nicht-invasiven externen Stimuli (die zudem genau dosiert werden können) wie Licht oder Wärme kontrolliert an- bzw. auszuschalten. Hierbei kann die hohe Toleranz der Klick-Reaktion gegenüber funktionellen Gruppen genutzt werden. Gerade in Verbindung mit helikalen Strukturen, die einen größeren Innendurchmesser besitzen, z.B. durch die Integration von linearen heteroaromatischen Bausegmenten wie Pyridazinen in das Rückgrat, ergibt sich die Möglichkeit, Transportersysteme zu generieren, die eingeschlossene Gastmoleküle gesteuert freigeben könnten.[9,10]

6.6 Experimenteller Teil

6.6.1 General Methods

Starting materials were used as received, solvents were distilled prior to use. 3,6,9-Trioxadecan-1-ol (triethyleneglycol monomethyl ether) **6**, 3,5-dinitrobenzoic acid **131**, 3-nitrobenzoic acid **122**, citrazinic acid **3**, *N,N'*-diisopropyl-carbodiimide, triisopropylsilylacetylene (TIPS acetylene) and tetrabutyl ammoniumfluoride solutions (1 M TBAF-THF solution) are commercially available as bulk chemical and were used without further purification. Tetrahydrofuran (THF) was distilled under an inert gas (Ar) atmosphere from sodium/benzophenone prior to use for the reactions requiring absolute THF. The chiral side chain (2*S*)-4,7,10,13-tetraoxatetradecan-2-ol,[10] 3,5-diiodobenzoic acid[35] and esterification catalyst 4-dimethylaminopyridinium *p*-toluenesulfonate (DPTS)[34] were prepared using previously published procedures. $Pd(PPh_3)_4$ was freshly prepared.[57] All reactions requiring inert gas were performed under Ar atmosphere. The Cu-catalyzed cycloaddition reactions were performed in the dark under argon atmosphere, solid sodium ascorbate and concentrated aqueous $CuSO_4$ stock solutions (10 mg $CuSO_4$/0.3 mL of H_2O) were used as *in-situ* Cu(I)-source. An aqueous EDTA-disodium salt solution (16 g/L Na_2-EDTA), adjusted to a pH ~ 8-9, was used to remove Cu-ions in aqueous extraction steps.

Column chromatography was carried out with 130 – 400 mesh silica gel using the eluents specified (Hex = hexane, PE = petroleum ether, EtOAc = ethyl acetate).

TLC was performed on Merck Silica Gel 60 F254 TLC plates with a fluorescent indicator with a 254 nm excitation wavelength. Compounds were visualized under UV light at 254 nm.

Column chromatography was carried out with 130 – 400 mesh silica gel using the eluents specified (Hex = hexane, PE = petrol ether, EtOAc = ethyl acetate).

NMR spectra were recorded on a 300 MHz (75.6 MHz for ^{13}C) Bruker DPX 300 spectrometer or a 300 MHz Bruker Avance II spectrometer at 27 °C using residual protonated solvent signals as internal standard (^{1}H: $\delta(CHCl_3)$ = 7.26 ppm, $\delta(CH_2Cl_2)$ = 5.30 ppm, $\delta((CH_3)_2SO)$ = 2.50 ppm, $\delta(CH_3OH)$ = 3.31 ppm and ^{13}C: $\delta(CHCl_3)$ = 77.16 ppm, $\delta(CH_2Cl_2)$ = 53.52 ppm, $\delta((CH_3)_2SO)$ = 39.52 ppm, $\delta(CH_3OH)$ = 49.00 ppm). Assignments are based on chemical shifts (Ar is used as abbreviation for assigning both aromatic as well as triazole moieties).

Mass spectrometry was performed on Thermo LTQ FT instrument (ESI, ESI-HRMS; additives of mixtures of MeOH/H_2O 75/25 + 0.5 % formic acid) and MSI Concept 1H (EI, 70 eV ionization), on a QSTARXL Applied Biosystems ESI Q-TOF with a ISV of 950 V and on a Bruker-Apex III (Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance Mass Spectrometer (FTICR-MS), ESI-HRMS). The longer oligomers were ionized by electrospray-ionization: electrospray-ionization Fourier-transform ion-cyclotron-resonance (ESI-FTICR) mass spectrometric experiments were performed with a Varian/IonSpec QFT-7 FTICR mass spectrometer equipped with a superconducting 7 Tesla magnet and a micromass Z-spray ESI ion source utilizing a stainless steel capillary with a 0.65 mm inner diameter. The solutions of samples were introduced into the source with a syringe pump (Harvard Apparatus) at a flow rate of approximately 2.0 $\mu L \cdot min^{-1}$. Parameters were adjusted as follows: Source temperature: 40 °C; temperature of desolvation gas: 40 °C; parameters for capillary voltage, extractor cone, and sample cone are optimized for maximum intensities. No nebulizer gas was used for the experiments. The ions were accumulated in the instrument's hexapole long enough to obtain useful signal-to-noise ratios (2 - 5 s). Next, the ions were transferred into the FTICR analyzer cell by a quadrupole ion guide. The FTICR cell was operated at pressures below 10^{-9} mbar, and detected by a standard excitation and detection sequence.

HPLC separations were performed with Shimadzu LC-10A systems equipped with a photodiode array detector (PAD or DAD; mixtures of water/MeOH as eluent) or with Waters

Alliance systems (mixtures and gradient mixtures of acetonitrile/water) equipped with 150 x 2 mm Luna columns (3 µm, phenyl-hexyl material). The Waters systems consisted of a Waters Separations Module 2695, a Waters Diode Array detector 996 and a Waters Mass Detector ZQ 2000. Conditions are specified when describing the corresponding substances. Signals have been detected by UV between 200-400 nm (MaxPlot).

UPLC was performed with a Waters UPLC Acquity equipped with a Waters LCT Premier XE Mass detector for UPLC-HR-MS, with Waters Alliance systems (consisting of a Waters Separations Module 2695, a Waters Diode Array detector 996 and a Waters Mass Detector ZQ 2000) equipped with the columns described with the corresponding substances, with Shimadzu LC-10A systems equipped with a photodiode array detector (PAD or DAD).

GPC measurements were performed on a WGE Dr. Bures system equipped with three 300 x 8 mm SDV columns (50 Å 5 µ PSS, 500 Å 5 µ PSS, 1000 Å 5 µ PSS) and one 50 x 8 mm SDV column using both UV (300 nm) and RI detection. The measurements were performed in THF at 30 °C and in DMF at 70 °C in a TAU 2010 column oven using a flow rate of 1 mL/min. The columns were calibrated with several narrow polydispersity polystyrene samples and 2,4-Di-*tert*-butyl-4-methoxy-phenol was added as internal standard to the samples.

Spectroscopy

UV-visible absorption and fluorescence emission spectra were recorded in quartz cuvettes of 1 cm path length on a Cary 50 Spectrophotometer and a Cary Eclipse Fluorimeter, respectively, each equipped with a Peltier thermostated cell holder at 25 ± 0.05 °C using spectrophotometric grade solvents. Prior to first use, the cuvettes were cleaned with 1:1 mixture of conc. H_2SO_4 / 30 % H_2O_2, washed with water, acetone and acetonitrile. Afterwards the cuvettes were filled with a 10 vol-% solution of silyl-501 (BSTFA: N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamide, 1%TMSCl) in acetonitrile, stirred for 10 min at rt and 60 min at 50 °C, washed twice with acetonitrile, acetone water and acetonitrile. Emission spectra were corrected for variations in photomultiplier response and lamp intensity over wavelength using correction curves generated on the instrument, followed by normalization considering the optical density of the sample at the excitation wavelength. Note that due to the low concentrations, necessary to avoid aggregation and for analytical reasons (CD spectroscopy), large excess of halide anions had to be employed to achieve binding and therefore titration experiments to deduce binding stoichiometry were not possible. Circular dichroism spectra were recorded on a JASCO J-710 spectropolarimeter using quartz cuvettes of 1cm path length

at 25 ± 1 °C. Temperature dependent CD measurements were performed over a temperature range starting at -10 °C up to 75 °C by heating the sample in temperature intervals of 5 or 10 K, allowing the sample to equilibrate for 20 min at each temperature (until the CD signal intensity remained constant).

6.6.2 Computational Details

AICD Calculation

The structure was optimized using Gaussian03/DFT, with TZVP (triple zeta valence with polarization) basis set and B3-LYP exchange-corralation functional until a convergence criterion of 10^{-8}. Afterwards a NMR calculation with same functional and basis set using the Continuous Set of Gauge Transformations (CSGT) method was made with an AICD modified version auf Gaussian03. The resulting isosurface was plotted using Molekel (version 4.3) with a surface cut-off of 0.05.

Structur Optimization and Frequency Analysis

The structure was optimized using Gaussian03/DFT, with TZVP basis set and B3-LYP functional until a convergence criterion of 10^{-8}. The frequency and population analysis was done by Gaussian03 after convergence with the same basis set and functional.

Optimizing the Force Field Parameters

Force field calculations were done using "Tinker Molecular Mechanics\ package (version 4.2, june 2004) with the default delivered OPLS-AA parameter set. Additional parameters where taken from Amber parameter set delivered with Tinker. The results from structure optimization and frequency analysis were takes as reference. The force field parameters were varried according to genetic algorithm method (populations: 30, generations: 100, genelength: 10, crossover propability: 0.6, mutation propability: 0.002). After reoptimizing the structure with the new parameters the new geometry, frequencies and normalmodes were calculated with the modified parameter set and compared with reference values from ab initio calculations by using the quadratic deviation as targetfunction. After preminimizing the targetfunction from 14.6 to 2.8, the genetic algorithm parameters were adjusted for fineoptimization. Afterwards the targetfunction was minimized to 0.3.

Calculations with Force Field

The resulting force field parameters from the optimization were taken for single point energy calculations for the phenyl- and pyridineseries described above. Solvent calculations were done by adding GB/SA continuummodel to force field calculations with dielectric constant for water at 20 °C (ε = 80.0).

6.6.3 Synthesis Procedures

Procedures of the copper catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition

Method 1) In a three necked flask the diethynyl component (1 equiv.), the aryl azide component (if not noted otherwise: 2.4 equiv. per mol diethynyl component) were dissolved in CH_2Cl_2 and the solvent mixture of $H_2O/^{tert}BuOH$ (1/2) was added. Sodium ascorbate (0.4 equiv.) and TBTA (0.15 equiv.) were added. The flask was evacuated and flushed with argon repeatedly (3 cycles). $CuSO_4$ (0.15 equiv., stock solution, 10 mg $CuSO_4$ per 0.3 mL of water) was added in the counterflow of argon and the mixture was vigorously stirred at rt in the dark for the period of time as noted. In case of an appearing precipitate additional CH_2Cl_2 was added. The reaction course was monitored by taking small samples for HPLC or GPC analysis and in case of a sluggish getting reaction rate additional sodium ascorbate (0.4 equiv.) was added. After the acetylene starting material was consumed the mixture was diluted with CH_2Cl_2 and transferred into a separation funnel. The organic phase was washed with aqueous Na_2-EDTA solution (1 x), the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 x), and afterwards the combined organic phases were washed again with aqueous Na_2-EDTA solution (2 x) and once with aqueous sat. NaCl solution. After drying over $MgSO_4$, filtration, and removal of the solvent *in vacuo* the corresponding products were isolated by column chromatography (CH_2Cl_2/acetone or CH_2Cl_2/MeOH).

Method 2) The diethynyl component (1 equiv.), 2.3 equiv. of the aryl azide component (in case of the monoaryl azide (3,6,9-trioxadec-1-yl) 3-azidobenzoate **112** to terminate the oligomer ends 4 equiv.) and 1 equiv. of sodium ascorbate were dissolved in a solvent mixture of THF/water (8/2), this mixture was degassed by bubbling argon through the solution for 10 min. and afterwards 0.2 equiv. of an aqueous $CuSO_4$ solution (stock solution; 20 mg of $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ per 0.3 mL of water) were added in the counterflow of argon. After cooling down to 0 °C 0.4 equiv. of *N*,*N*'-dimethylethylendiamine were added using a syringe or

eppendorf pipette to the stirred solution (whereupon in most cases the mixture's colour turned dark). The mixture was allowed to reach rt and stirred in the dark for 6-12 h. After the acetylene starting material was consumed indicated by TLC monitoring or monitoring by UPLC the mixture was diluted with CH_2Cl_2 and transferred into a separation funnel. The organic phase was washed with aqueous Na_2-EDTA solution (1 x), the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 x), and afterwards the combined organic phases were washed again with aqueous Na_2-EDTA solution (2 x) and once with aqueous sat. NaCl solution. After drying over $MgSO_4$, filtration, and removal of the solvent *in vacuo* the corresponding products were isolated by column chromatography (CH_2Cl_2/acetone or CH_2Cl_2/MeOH).

Method 3) For the synthesis of compounds **118** and **148** a similar reaction procedure as in method 2) was used but 0.3 equiv. $CuSO_4$, 1.2 equiv. Na ascorbate and 0.6 equiv. disodium bathophenanthrolinedisulfonic acid as ligand[37,58] (relative to 1 equiv. of the diethynyl component). The reaction was run for 24 h in a water-acetonitrile mixture (8/2). Reaction monitoring was done by TLC. 1 equiv. of the diethynyl component and 3 equiv. of the aryl monoazide component **112** were used.

Procedure of the "TBAF in THF deprotection protocol"

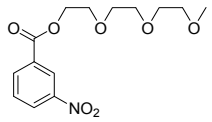
In a 1-necked flask the 2,6-diethynyl starting material (1 equiv.) was dissolved in THF (c = approx. 0,5 mmol/L) and cooled down to 0 °C. Under stirring 2.4 equiv. of a 1 M TBAF-THF solution were added drop by drop and the mixture was stirred at 0 °C for 5 – 10 minutes and than allowed to reach rt. After consumption of all starting material indicated by careful TLC monitoring the mixture was immediately filtered through a silica gel plug and the product eluted with THF rapidly. In the case of longer oligomers (≥13 aromatic rings) the THF contained 5 Vol% MeOH. The solvent was removed *in vacuo* and the compound purified using column chromatography.

6.6.4 Synthesis

NOTE: To facilitate the assignment of the compounds described herein the order of their synthesis is the same as the listing in chapter 6.2.2.1 and chapter 6.2.2.2.

Synthesis of the monomer building block **9** and **19** and the corresponding precursors has been described in chapter 4.9.

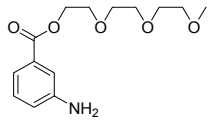
(3,6,9-trioxadec-1-yl) 3-nitrobenzoate **123**



In a two-necked flask 3-nitrobenzoic acid **122** (13.37 g, 80.0 mmol, 1.0 equiv.) and 3,6,9-trioxadecan-1-ol **6** (17.45 g, 72.0 mmol, 0.9 equiv.) were dissolved in 25 mL of dry THF and after cooling the mixture down to 0 °C under argon atmosphere a mixture of DPTS (4.71 g, 16.0 mmol, 0.2 equiv.) dissolved in a minimum amount of CH_2Cl_2 were added. To the stirred solution *N*,*N'*-diisopropylcarbodiimide (13.7 mL, 88.0 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise in the counterflow of argon using a syringe whereupon a colorless precipitate appeared immediately and the mixture became viscous. After 10 min the mixture was allowed to reach rt and stirred over night at rt under argon. After consumption of all starting material indicated by TLC monitoring the reaction was quenched with 20 mL of water and stirred for 20 min. The solvent was removed in *vacuo* and the residue was dried *in vacuo* (oil pump) for 2 h, toluene added and the colorless solid was filtered off. After standing in the fridge for 4 h the mixture was filtered again, the solvent removed in v*acuo* and the title compound was isolated as yellow oil (20.5 g, 91%) using column chromatography (PE/EtOAc 1/1 → 1/2).

TLC (EtOAc/PE 1/1) R_f = 0.18. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.80 - 8.79 (m, 1H, Ar*H*), 8.38 – 8.31 (m, 2H, Ar*H*), 7.61 (t, J^3 = 8.1 Hz, 1H, Ar*H*), 4.50 – 4.47 (m, 2H, OCH_2), 3.83 – 3.80 (m, 2H, OCH_2), 3.69 – 3.58 (m, 6H, OCH_2), 3.49 – 3.46 (m, 2H, OCH_2), 3.30 (s, 3H, OCH_3). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 164.39 (-CO$_2$-), 148.19 (C_{Ar}NO$_2$), 135.37 (HC_{Ar}), 131.84 (C_{Ar}CO$_2$-), 129.62 (HC_{Ar}), 127.39 (HC_{Ar}), 124.59 (HC_{Ar}), 71.86 (OCH$_2$), 70.64 (OCH$_2$), 70.59 (OCH$_2$), 70.55 (OCH$_2$), 68.92 (OCH$_2$), 64.90 (OCH$_2$), 58.96 (OCH$_3$). **MS** (ESI): m/z = 314.1 ([M + H]$^+$), 331.2 ([M + NH$_4$]$^+$), 336.2 ([M + Na]$^+$), 352.1 ([M + K]$^+$). **HRMS** (ESI): *m/z*= 314.1231 (calcd 314.1234 for [M + H]$^+$). **HPLC** (CH_3CN/H_2O 4/6 → 95/5, t_R = 7.6 min): 99 area %.

(3,6,9-trioxadec-1-yl) 3-aminobenzoate **124**

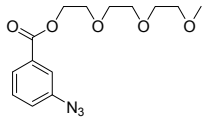


In a one necked flask to the nitrobenzene derivative **123** (4.3 g, 13.74 mmol, 1 equiv.) dissolved in 15 mL of ethyl acetate, 0.4 g Pd on charcoal (10% wt) were added, the stirred

mixture was degassed *in vacuo* and flushed with H_2 (3 cycles). After stirring for 18 h at rt in H_2 atmosphere (2 bar) the mixture was filtered through a celite pad and the solvent was removed *in vacuo* to give the title compound as yellow oil (3.88 g, quant. yield).

TLC (PE/EtOAc 3/7) R_f = 0.22. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.39 – 7.36 (m, 1H, Ar*H*), 7.32 – 7.30 (m, 1H, Ar*H*), 7.14 (t, J^3 = 8.1 Hz, 1H, Ar*H*), 6.82 – 6.78 (m, 1H, Ar*H*), 4.42 - 4.38 (m, 2H, OCH_2), 3.86 (br s, 2H, NH_2), 3.79 – 3.75 (m, 2H, OCH_2), 3.69 – 3.59 (m, 6H, OCH_2), 3.50 - 3.47 (m, 2H, OCH_2), 3.32 (s, 3H, OCH_3). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 166.67 (-CO_2-), 146.66 ($C_{Ar}NH_2$), 130.91 ($C_{Ar}CO_2$-), 129.11 ($C_{Ar}H$), 119.47 (HC_{Ar}), 119.31 (HC_{Ar}), 115.66 (HC_{Ar}), 71.86 (OCH$_2$), 70.60 (OCH$_2$), 70.51 (OCH$_2$), 70.48 (OCH$_2$), 69.13 (OCH$_2$), 63.95 (OCH$_2$), 58.90 (OCH$_3$). **MS** (ESI): m/z = 284.1 ($[M + H]^+$), 301.0 ($[M + NH_4]^+$), 306.2 ($[M + Na]^+$), 322.1 ($[M + K]^+$), 567.3 ($[2M + H]^+$), 589.3 ($[2M + Na]^+$), 605.2 ($[2M + K]^+$). **HRMS** (ESI): *m/z*= 284.1495 (calcd 284.1492 for $[M + H]^+$). **HPLC** (CH_3CN/H_2O 7/3 → CH_3CN, t_R = 2.9 min): 99.7 area %.

(3,6,9-trioxadec-1-yl) 3-azidobenzoate **112**

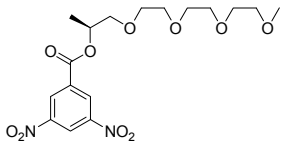


The aniline **124** (8.7 g, 30.74 mmol, 1 equiv.) was dissolved in 100 mL of 17 % HCl under help of gentle warming and addition of EtOH. The mixture was cooled down to 0 °C, 2.33 g of solid $NaNO_2$ (33.81 mmol, 1.1 equiv.) were added in small portions and after stirring for 15 min. at 0 °C 2.4 g of NaN_3 (36.89 mmol, 1.2 equiv.) were added gradually. Stirring was continued for 15 min. at 0 °C and afterwards the mixture was allowed to reach rt and after stirring at rt for 15 min it was poured into 300 mL of ice cold water, transferred into a separation funnel and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (4 x). The combined organic phases were washed with water (1 x), sat. $NaHCO_3$ solution (1 x) and aqueous sat. NaCl solution. After drying over $MgSO_4$ the solvent was removed *in vacuo* and the title compound was isolated as yellow oil (8.36 g, 88 %) by column chromatography (PE/EtOAc 1/1).

TLC (PE/EtOAc 1/1) R_f = 0.26. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.80 – 7.78 (m, 1H, Ar*H*), 7.72 – 7.70 (m, 1H, Ar*H*), 7.44 – 7.39 (t, J^3 = 7.9 Hz, 1H, Ar*H*), 7.22 – 7.18 (m, 1H, Ar*H*), 4.50 – 4.46 (m, 2H, OCH_2), 3.85 – 3.82 (m, 2H, OCH_2), 3.73 – 3.63 (m, 6H, OCH_2), 3.55 – 3.51 (m, 2H, OCH_2), 3.36 (s, 3H, OCH_3). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) =

165.74 (-CO_2-), 140.60 ($C_{Ar}N_3$), 131.95 ($C_{Ar}CO_2$-), 129.87 ($C_{Ar}H$), 126.20 (HC_{Ar}), 123.51 (HC_{Ar}), 120.15 (HC_{Ar}), 71.99 (OCH_2), 70.78 (OCH_2), 70.72 (OCH_2), 70.68 (OCH_2), 69.20 (OCH_2), 64.53 (OCH_2), 59.12 (OCH_3). **MS** (EI, 60 °C – 100 °C): *m/z*= 309.1 ($[M]^+$), 249.1, 206.1 ($[C_9H_8N_3O_3]^+$), 193.1, 179.1, 163.1 ($[C_7H_{15}O_4]^+$), 146.0 ($[C_5H_5Cl_2N]^+$), 119, 90.0 ($[C_4H_{10}O_2]^+$), 59.1 ($[C_3H_7O]^+$, 100%), 45.0 ($[C_2H_5O]^+$). **HRMS** (EI, 60 °C – 100 °C): *m/z*= 309.1325 (calcd 309.1325 for $[M]^+$). **HPLC** (CH_3CN/H_2O 4/6 → 95/5, t_R = 8.9 min): 100 area %.

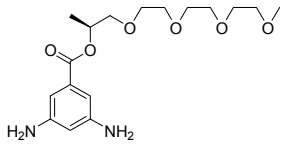
(2S)-4,7,10,13-tetraoxatetradecan-2-yl 3,5-dinitrobenzoate **131**



In a two-necked flask 3,5-dinitrobenzoic acid **131** (18.01 g, 84.9 mmol, 1.15 equiv.) and (2*S*)-4,7,10,13-tetraoxatetradecan-2-ol **125** (16.4 g, 73.8 mmol, 1 equiv.) were dissolved in 50 mL of dry THF and after cooling the mixture down to 0 °C under argon atmosphere a mixture of DPTS (5.44 g, 18.5 mmol, 0.25 equiv.) dissolved in CH_2Cl_2 were added. 13.8 mL of *N,N'*-diisopropylcarbodiimide (88.6 mmol, 1.2 equiv.) were added drop wise in the counterflow of argon using a syringe whereupon a colorless precipitate appeared immediately and the mixture became viscous. After 10 min the mixture was allowed to reach rt and stirred over night at rt under argon. After consumption of all starting material indicated by TLC monitoring the reaction was quenched with 100 mL of water and stirred for ½ h. The solvent was removed in *vacuo* and the residue was dried in oil pump *vacuo* for 1 h, toluene added and the colorless solid was filtered off. After standing in the fridge for 4 h the mixture was filtered again, the solvent removed in v*acuo* and the title compound was isolated as pale yellow oil using column chromatography (PE/EtOAc 7/3 → EtOAc) Yields vary from 85 to 95%.

TLC (PE/EtOAc 2/8) R_f = 0.44. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.18 (t, J^4 = 2.1 Hz, 1H, Ar-*H*), 9.12 (d, J^4 = 2.1 Hz, 2H, Ar-*H*), 5.46 – 5.36 (m, 1H, $CHCH_3$), 3.76 – 3.55 (m, 12H, OCH_2), 3.51 – 3.47 (m, 2H, OCH_2), 3.32 (s, 3H, OCH_3), 1.40 (d, J^3 = 6.6 Hz, 3H, $CHCH_3$). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 162.03 (-CO_2-), 148.57 (NO_2C_{Ar}), 134.26 (C_{Ar}), 129.47 (CH_{Ar}), 122.24 (CH_{Ar}), 73.36 (OCH_2), 72.46 ($CHCH_3$), 71.85 (OCH_2), 70.74 (OCH_2), 70.56 (OCH_2), 70.54 (OCH_2), 70.45 (OCH_2), 58.95 (OCH_3), 16.54 ($CHCH_3$). **MS** (ESI): m/z = 417.1 ($[M + H]^+$), 434.1 ($[M + NH_4]^+$), 439.1 ($[M + Na]^+$), 455.1 ($[M + K]^+$). **HRMS** (ESI): *m/z* = 439.1324 (calcd 439.1323 for $[M + Na]^+$). **HPLC** (CH_3CN/H_2O 4/6 → 95/5, t_R = 11.3 min.): 99.9 area %.

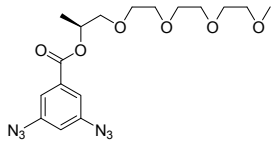
(2S)-4,7,10,13-tetraoxatetradecan-2-yl 3,5-diaminobenzoate **133**



The dinitrophenylen **132** (1.053 g, 2.53 mmol, 1 equiv.) was treated with 0.11 g of Pd on activated carbon (10% wt) in 10 mL of ethyl acetate and the mixture was evacuated and flushed with H_2 repeatedly (3 cycles) and afterwards stirred under H_2 atmosphere (2 bar) for 6 h to give 898 mg of the title compound as a brown oil (quantitative yield).

TLC (CH_2Cl_2/acetone 8/2 + 0.1 % TEA) $R_f = 0.12$. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 6.80 (d, J^4 = 2.1 Hz, 2H, Ar*H*), 6.21 (t, J^4 = 2.0 Hz, 1H, Ar*H*), 5.31 – 5.21 (m, 1H, C*H*CH_3), 3.73 – 3.51 (m, 14H, OCH_2), 3.37 (s, 3H, OCH_3), 1.33 (d, J^3 = 6.5 Hz, 3H, CHCH_3). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 166.36 (-CO_2-), 147.21 (NH_2C_{Ar}), 132.50 (CO_2C_{Ar}), 107.38 (HC_{Ar}), 105.97 (HC_{Ar}), 73.83 (OCH_2), 71.99 (OCH_2), 70.93 (CHCH_3), 70.74 (OCH_2), 70.68 (OCH_2), 70.57 (OCH_2), 69.94 (OCH_2), 59.11 (OCH_3), 16.81 (CHCH_3). **MS** (EI T = 155 °C): *m/z*= 356 ($[M]^+$), 193 ($[M - C_7H_{15}O_3]^+$), 152, 135 ($[C_{10}H_{13}N_2O_2]^+$), 107, 80, 59 ($[C_3H_7O]^+$), 45 ($[C_2H_5O]^+$). **HRMS** (ESI): *m/z*= 379.1833 (calcd 379.1839 for $[M + Na]^+$). **HPLC** (CH_3CN/H_2O 4/6 → 95/5, t_R = 2.6 min.): 99.9 area %.

(2S)-4,7,10,13-tetraoxatetradecan-2-yl 3,5-diazidobenzoate **107**

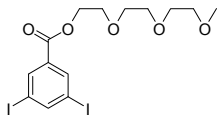


0.906 g of **133** (2.543 mmol, 1 equiv.) were dissolved in 50 ml of 37 % HCl, cooled down to 0 °C and treated successively with small portions of solid $NaNO_2$ (0.597 g, 8.646 mmol, 3.4 equiv.) and after stirring for 20 min at 0 °C solid NaN_3 (0.562 g, 8.646 mmol, 3.4 equiv.) was added gradually. Stirring was continued for 15 min. at 0 °C and afterwards the mixture was allowed to reach rt and after stirring at rt for 20 min. it was poured into 150 mL of ice cold water, transferred into a separation funnel and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (4 x). The combined organic phases were washed with water (1 x), sat. $NaHCO_3$ solution (1 x) and aqueous sat. NaCl solution. After drying over $MgSO_4$ the solvent was removed *in vacuo*. The title compound was isolated as an orange oil by column

chromatography (gradient of CH_2Cl_2/MeOH 96/4 → 94/6) (0.78 g; yields normally ranging from 75-90%).

TLC (CH_2Cl_2/acetone 8/2) R_f = 0.42. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.47 (d, J^4 = 2.1 Hz, 2H, Ar*H*), 6.8 (t, J^4 = 2.1 Hz, 1H, Ar*H*), 5.33 -5.31 (m, 1H, C*H*CH_3), 3.76 - 3.53 (m, 14H, OCH_2), 3.37 (s, 3H, OCH_3), 1.37 (d, J^3 = 6.4 Hz, 3H, CHCH_3). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 164.10 (-CO_2), 141.87 (N_3C_{Ar}), 133.46 (CO_2C_{Ar}), 116.10 (HC_{Ar}), 113.42 (HC_{Ar}), 73.31 (OCH_2), 71.67 (OCH_2), 70.80 ($CHCH_3$), 70.59 (OCH_2), 70.37 (OCH_2), 70.26 (OCH_2), 58.74 (OCH_3), 16.51 (CHCH_3). **HRMS** (ESI): *m/z* = 431.1649 (calcd 431.1644 for $[M + Na]^+$). **HPLC** (125 mm Nucleodur 100-5-C_{18}, 4.0 mm i.D., MeOH/H_2O 75/25, 0.8 ml/min, 7.2 MPa, 308 K, det. UV 254 nm, t_R = 7.0 min.): 99.7 area %.

2-[2-(2-Methoxy-ethoxy)-ethoxy]-ethyl 3,5-diiodobenzoate **138**

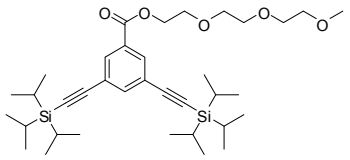


The title compound was prepared by esterification of 3,5-diiodobenzoic acid **137**[36] with 2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethanol **6** following the procedure described by *Khan* et al.[35]

In a one necked flask equipped with a condenser 11.39 g of 3,5-diiodobenzoic acid **137** (30.48 mmol, 1 equiv.) were suspended in 99 mL of thionyl chloride (ρ = 1.64 g/mL, 1371.6 mmol, 45 equiv.) and refluxed for 3 h. Excess thionyl chloride was removed in vacuum and the remaining residue was dried in vacuum over night (oil pump). After dissolving it in dry CH_2Cl_2 it was transferred to a stirred mixture of 3,6,9-trioxadecyl-1-ol **6** (4.86 mL, 30.48 mmol, ρ = 1.026 g/mL, 1.0 equiv.), triethylamine (12 mL, 76.2 mmol, ρ = 0.72 g/mL, 2.5 equiv.) and 4-dimethylaminopyridine (0.931 g, 7.62 mmol, 0.25 equiv.) in 80 mL of CH_2Cl_2 at 0 °C. The mixture was then allowed to warm up to room temperature and stirred over night. The brown mixture was transferred into a separation funnel, diluted with 100 mL of CH_2Cl_2 and 120 mL of sat. aqueous NH_4Cl solution were added. The organic phase was separated, the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3x) and the combined CH_2Cl_2 phases were washed with aqueous sat. NH_4Cl (2 x), aqueous sat. $NaHCO_3$ (2 x), and brine (1 x) and afterwards dried over $MgSO_4$. The solvent was removed in *vacuo* and the title compound was isolated by column chromatography (PE/EtOAc 6/4) as colourless solid (11.77 g, 74%).

TLC (PE/EtOAc 1/1) R_f = 0.44. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.28 (d, ^4J = 1.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.18 (t, ^4J = 1.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 4.45 - 4.42 (m, 2H, OCH_2), 3.80 - 3.77 (m, 2H, OCH_2), 3.69 - 3.60 (m, 6H, OCH_2), 3.52 - 3.49 (m, 2H, OCH_2), 3.34 (s, 3H, OCH_3). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 163.68 (-CO_2-), 149.25 (HC_{Ar}), 137.81 (HC_{Ar}), 133.27 (-CO_2-C_{Ar}), 94.44 (IC_{Ar}), 71.95 (OCH$_2$), 70.76 (OCH$_2$), 70.64 (OCH$_2$), 69.02 (OCH$_2$), 64.79 (OCH$_2$), 59.11 (OCH$_3$). **MS** (ESI): *m/z* = 520.93 ([M] + H^+), 537.95 ([M] + NH_4^+), 542.91 ([M] + Na^+). **HRMS** (ESI): *m/z* = 537.9592, (calcd 537.9582 for [M] + NH_4^+). **HPLC** (Luna Phenyl-Hexyl 3 um 2 x 150, acetonitrile/water 6/4 → 95/5, UV 220 - 400nm, ret. time 8.3 min): 99 area %.

3,6,9-trioxadecyl 3,5-bis((triisopropylsilyl)ethynyl)-benzoate **139**

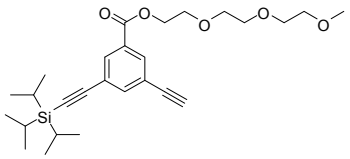


In a three necked flask 11.77 g of (3,6,9-trioxadecyl) 3,5-diiodobenzoate **138** (22.63 mmol, 1 equiv.), 86 mg of CuI (0.453 mmol, 0.02 equiv.) and 297 mg of PPh_3 (1.13 mmol, 0.05 equiv.) were suspended in 300 mL of a mixture of dry toluene/TEA (6/4). The solution was evacuated at rt and flushed with argon (4 cycles), freeze degassed (1 x) and $Pd(PPh_3)_4$ (523 mg, 0.453 mmol, 0.02 equiv.) was added under argon. After freeze degassing (1 x) TIPS-acetylene (15.2 mL, ρ = 0.813 g/mL, 67.9 mmol, 3 equiv.) was added via a syringe in the counterflow of argon. The reaction mixture was stirred at 70 °C for 3 d and after consumption of all starting material indicated by TLC monitoring (PE/EtOAc 1/1) the mixture was cooled down to rt and the solvent was removed in *vacuo*. Purification using column chromatography (PE/EtOAc 9/1 → 1/1) gave 11.56 g (81%) of the title compound.

TLC (PE/EtOAc 8/2) R_f = 0.24. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.04 (d, ^4J = 1.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.69 (t, ^4J = 1.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 4.51 - 4.47 (m, 2H, OCH_2), 3.86 - 3.83 (m, 2H, OCH_2), 3.73 - 3.62 (m, 6H, OCH_2), 3.54 - 3.51 (m, 2H, OCH_2), 3.36 (s, 3H, OCH_3), 1.13 (s, 42H, SiCHCH_3). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 165.46 (-CO_2-), 139.20 (HC_{Ar}), 132.88 (HC_{Ar}), 130.63 (-CO_2-C_{Ar}), 124.29 (C_{Ar}), 105.06 (C≡C), 92.81 (C≡C-C_{Ar}), 72.04 (OCH$_2$), 70.81 (OCH$_2$), 70.73 (OCH$_2$), 69.27 (OCH$_2$), 64.61 (OCH$_2$), 59.15 (OCH$_3$), 18.78 (SiCHCH$_3$), 11.38 (SiCHCH$_3$). **HRMS** (ESI): *m/z* = 629.4061 (calcd 629.4052 [M] + H^+), 646.4325, (calcd 646.4318 for [M] + NH_4^+), 651.3881 (calc. 651.3872 [M] + Na^+). **HPLC**

(Luna Phenyl-Hexyl 3 um 2 x 150, acetonitrile/water 4/6 → 1/0, UV 220 - 400nm, ret. time 22.6 min): 98.7 area %.

3,6,9-trioxadecyl 3-ethynyl-5-((triisopropylsilyl)ethynyl)-benzoate **108**



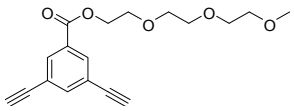
1) The starting material **139** (2.41 g, 3.83 mmol, 1 equiv.) was dissolved in 400 mL of THF, 0.22 mL of HOAc (3.83 mmol, 1 equiv.) were added and the mixture was cooled down to 0 °C. To the rapidly stirred reaction mixture was added a solution of TBAF (3.6 mL, 1 M solution in THF, 0.95 equiv.) via a syringe dropwise and while stirring for 10 min the mixture was allowed to reach rt. The mixture was filtered through a short silica plug using THF and the solvent was removed *in vacuo*. Purification by column chromatography (PE/EtOAc 8/2 → 6/4) gave 0.61 g of yellow oil (34%). Starting material (3,6,9-trioxadecyl) 3,5-bis((triisopropylsilyl)ethynyl)-benzoate **139** could be recovered and 3,6,9-trioxadecyl 3,5-di(ethynyl)-benzoate **140** isolated.

2) A flame dried three-necked flask was charged with 60 mL of dry THF and 3,6,9-trioxadecyl 3,5-di(ethynyl)-benzoate **140** (2.585 g, 8.173 mmol, 1 equiv.) and the mixture was cooled down to -100 °C. To the stirred solution were added 5.6 mL of *n*-BuLi (1.6 M solution in hexane, 8.99 mmol, 1.1 equiv.) and after stirring at -100 °C for 30 min. 2.62 mL TIPS-Cl (12.26 mL, 1.5 equiv.) were added. After stirring at -100 °C for 15 min. the reaction was quenched by pouring the reaction mixture into an aqueous sat. NH_4Cl solution (100 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (4x, 60 mL). The combined organic phases were washed with water (1x, 80 mL), sat. aqueous NaCl solution (1x) and dried over $MgSO_4$. Purification by column chromatography (PE/EtOAc 9/1 → EtOAc) gave 1.582 g of an yellow oil (41%). Starting material **140** and compound **139** were isolated as well.

TLC (PE/EtOAc 1/1) R_f = 0.44. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.09 (d, ^4J = 1.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.74 (t, ^4J = 1.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 4.50 - 4.47 (m, 2H, OCH_2), 3.85 - 3.82 (m, 2H, OCH_2), 3.74 - 3.63 (m, 6H, OCH_2), 3.55 - 3.51 (m, 2H, OCH_2), 3.37 (s, 3H, OCH_3), 3.13 (s, 1H, C≡C-*H*), 1.13 (s, 21H, SiC*H*CH_3). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 165.17 (-CO_2-), 139.44 (HC_{Ar}), 133.19 (HC_{Ar}), 132.81 (HC_{Ar}), 130.73 (-CO_2-C_{Ar}), 124.39 (C_{Ar}), 122.87 (C_{Ar}), 104.79 (C≡*C*), 93.05 (C≡*C*), 81.84 (C≡*C*), 78.87 (C≡*C*), 71.97 (O*C*H_2), 70.74 (O*C*H_2), 70.69 (O*C*H_2), 70.65 (O*C*H_2), 69.15 (O*C*H_2), 64.58 (O*C*H_2), 59.07 (O*C*H_3), 18.70

(SiCH*C*H$_3$), 11.29 (Si*C*HCH$_3$). **MS** (ESI): *m/z* = 473.2 ([M] + H $^+$), 490.3 ([M] + NH$_4^+$), 495.3 ([M] + Na$^+$), 962.4 (2[M] + NH$_4^+$), 967.6 (2[M] + Na$^+$). **HRMS** (ESI): *m/z* = 473.2738, (calcd 473.2718 for [M] + H$^+$). **HPLC** (Luna Phenyl-Hexyl 3 um 2 x 150, acetonitrile/water 4/6 → 1/0, UV 220 - 400nm, ret. time 18.5 min): 99.7 area %.

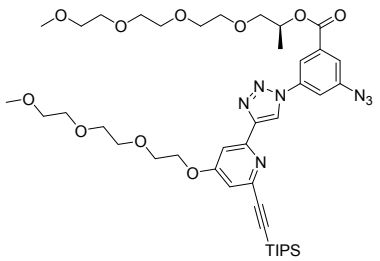
3,6,9-trioxadecyl 3,5-di(ethynyl)-benzoate **140**



The title compound was obtained as colorless solid as ”byproduct” throughout the synthesis of **108** in yields ranging from 30% - 40%.

TLC (PE/EtOAc 1/1) = 0.25. **^{1}H-NMR** (300 MHz, CDCl$_3$): δ (ppm) = 8.06 (d, ^{4}J = 1.6 Hz, 2H, *H*$_{Ar}$), 7.69 (t, ^{4}J = 1.6 Hz, 1H, *H*$_{Ar}$), 4.44 - 4.41 (m, 2H, OC*H*$_2$), 3.79 - 3.76 (m, 2H, OC*H*$_2$), 3.67 - 3.58 (m, 6H, OC*H*$_2$), 3.50 - 3.47 (m, 2H, OC*H*$_2$), 3.31 (s, 3H, OC*H*$_3$), 3.14 (s, 2H, C≡C-*H*). **^{13}C-NMR** (75 MHz, CDCl$_3$): δ (ppm) = 164.85 (-CO$_2$-), 139.32 (H*C*$_{Ar}$), 133.24 (H*C*$_{Ar}$), 130.76 (*C*$_{Ar}$-CO$_2$-), 122.96 (*C*$_{Ar}$C≡C), 81.56 (C≡*C*), 79.14 (C≡*C*), 71.86 (O*C*H$_2$), 70.63 (O*C*H$_2$), 70.54 (O*C*H$_2$), 70.52 (O*C*H$_2$), 69.00 (O*C*H$_2$), 64.53 (O*C*H$_2$), 58.94 (O*C*H$_3$). **MS** (ESI): *m/z* = 317.2 334.2 ([M] + NH$_4^+$), ([M] + H $^+$), 339.3 ([M] + Na$^+$), 355.2 ([M] + K$^+$), 649.5 (2[M] + NH$_4^+$), 655.6 (2[M] + Na$^+$). **HRMS** (ESI): *m/z* = 317.1395, (calcd 317.1384 for [M] + H$^+$).

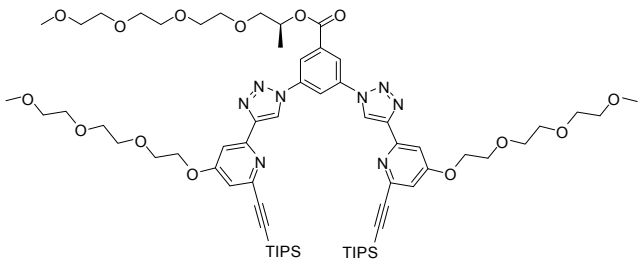
3-Azido-5-(4-{4-(3,6,9-trioxadec-1-yloxy)}-6-[(triisopropyl-silanyl)-ethynyl]-pyridin-2-yl-[1,2,3]-triazole-1-yl)-benzoic acid (2S)-4,7,10,13-tetraoxatetradecan-2-yl ester **142**



The reaction was performed with **19** (1 equiv.) and **107** (1 equiv.) following the click reaction protocol # 1 using the amount of 5 mol% CuSO$_4$, 5 mol% TBTA and 20 mol% sodium ascorbate and the reaction was stirred for 4 d under argon atmosphere. The title compound was isolated using column chromatography (gradient CH$_2$Cl$_2$ → CH$_2$Cl$_2$/acetone 8/2) as yellow oil (26-35%). Compound **141** was isolated as well.

TLC (CH_2Cl_2/acetone 85/15) R_f = 0.6. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.76 (s, 1H, Ar*H*), 8.16 (t, J^4 = 1.6 Hz, 1H, Ar*H*), 7.74 (t, J^4 = 1.8 Hz, 3H, Ar*H*), 7.0 (d, J^4 = 2.4 Hz, 1H, Ar*H*), 5.42 – 5.32 (m, 1H, C*H*CH_3), 4.28 (t, J^3 = 4.8 Hz, 2H, OCH_2), 3.89 (t, J^3 = 4.9 Hz, 2H, OCH_2), 3.75 – 3.47 (m, 22H, OCH_2), 3.35 (s, 3H, OCH_3), 3.32 (s, 3H, OCH_3), 1.38 (d, J^3 = 6.5 Hz, 3H, CHCH_3), 1.14, 1.13 (s, s, 21H, SiC*H*CH_3). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 165.62 (-*C*O_2-), 163.93 (-CO_2-), 151.29 (C_{Ar}), 148.73 (C_{Ar}), 144.18 (C_{Ar}), 142.50 (C_{Ar}), 138.13 (C_{Ar}), 133.93 (C_{Ar}), 120.95 (C_{Ar}),119.96 (C_{Ar}), 117.07 (C_{Ar}), 115.03 (C_{Ar}), 114.96 (C_{Ar}), 105.84 (C_{Ar}), 105.72 (*C*≡C), 91.57 (*C*≡C), 73.53 (O*C*H_2), 71.91 (O*C*H_2), 71.88 (O*C*H_2), 71.38 (O*C*H_2), 71.31 (O*C*H_2), 70.92 (O*C*H_2), 70.77 (O*C*H_2), 70.62 (O*C*H_2), 70.60 (*C*HCH_3), 70.56 (O*C*H_2), 70.44 (O*C*H_2), 69.24 (O*C*H_2), 67.81 (O*C*H_2), 58.99 (O*C*H_3), 58.93 (O*C*H_3), 18.66 (Si-CH-*C*H_3), 16.69 (CH*C*H_3), 11.26 (Si-*C*H). **MS** (ESI): *m/z*= 854 ([M + H]$^+$), 876 ([M + Na]$^+$), 892 ([M + K]$^+$). **HRMS** (ESI): *m/z*= 876.4293 (calcd 876.4297 for [M + Na]$^+$). **HPLC** (CH_3CN/H_2O 85/15, t_R = 5.7 min): 98 area %.

(S)-2,5,8,11-tetraoxatetradecan-13-yl 3,5-bis(-4-(4-(3,6,9-trioxadec-1-yloxy)-6-((triisopropylsilyl)ethynyl)pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzoate **141**

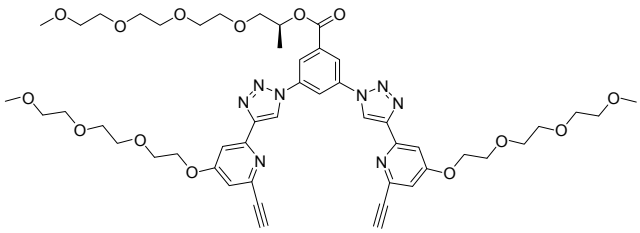


The reaction was performed with **19** (1 equiv.) and **107** (1 equiv.) following the click reaction protocol # 1 using the amount of 5 mol% $CuSO_4$, 5 mol% TBTA and 20 mol% sodium ascorbate and the reaction was stirred for 4 d under argon atmosphere. The title compound was isolated using column chromatography (gradient CH_2Cl_2 → CH_2Cl_2/acetone 8/2) as yellow oil (26-35%). Compound **140** was isolated as well.

TLC (CH_2Cl_2/acetone 85/15) R_f = 0.28. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.89 (s, 2H, Ar*H*), 8.74 (t, J^4 = 2.0 Hz, 1H, Ar*H*), 8.54 (d, J^4 = 2.0 Hz, 2H, Ar*H*), 7.79 (d, J^4 = 2.4 Hz, 2H, Ar*H*), 7.04 (d, J^4 = 2.4 Hz, 2H, Ar*H*), 5.51 – 5.41 (m, 1H, C*H*CH_3), 4.32 (t, J^3 = 4.9 Hz, 4H, OCH_2), 3.92 (t, J^3 = 4.9 Hz, 4H, OCH_2), 3.82 – 3.48 (m, 30H, OCH_2), 3.38 (s, 6H, OCH_3), 3.33 (s, 3H, OCH_3), 1.45 (d, J^3 = 6.5 Hz, 3H, CHCH_3), 1.13 (s, s, 42H, SiC*H*CH_3). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 165.35 (OC_{Ar}), 163.43 (-CO_2-), 151.32 (C_{Ar}), 148.66 (C_{Ar}),

144.04 (C_{Ar}), 137.99 (C_{Ar}), 133.84 (C_{Ar}), 121.25 (C_{Ar}), 120.36 (C_{Ar}), 115.57 (C_{Ar}), 114.73 (C_{Ar}), 105.94 (C_{Ar}), 105.67 (*C*≡*C*), 90.70 (*C*≡*C*), 73.43 (O*C*H$_2$), 71.74 (O*C*H$_2$), 71.69 (*C*HCH$_3$), 71.38 (O*C*H$_2$), 70.77 (O*C*H$_2$), 70.64 (O*C*H$_2$), 70.47 (O*C*H$_2$), 70.44 (O*C*H$_2$), 70.38 (O*C*H$_2$), 70.22 (O*C*H$_2$), 69.12 (O*C*H$_2$), 67.70 (O*C*H$_2$), 58.74 (O*C*H$_3$), 58.67 (O*C*H$_3$), 18.57 (Si-CH-*C*H$_3$), 16.60 (CH*C*H$_3$), 11.12 (Si-*C*H). **MS** (ESI): *m/z*= 1299 ([M + H]$^+$), 1321 ([M + Na]$^+$). **HRMS** (ESI): *m/z*= 1321.6953 (calcd 1321.6946 for [M + Na]$^+$). **HPLC** (125 mm Nucleodur 100-5-C$_{18}$, 4.0 mm i.D., MeOH/H$_2$O 95/5, 0.8 ml/min, 7.5 MPa, 308 K, det. UV 220 nm, t_R = 13.6 min.): 99.5 area %.

(S)-2,5,8,11-tetraoxatetradecan-13-yl 3,5-bis(-4-((3,6,9-trioxadec-1-yloxy)-6-ethynylpyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzoate **143**

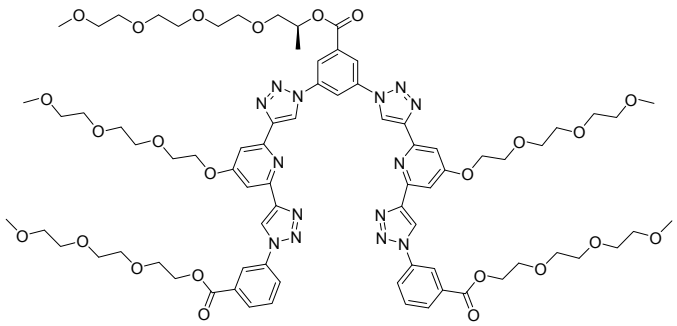


141 (743 mg, 0.57 mmol, 1 equiv.) was dissolved in 50 mL of THF and cooled down to 0 °C. Under stirring 1.7 mL of a 1 M TBAF-THF solution (3 equiv.) was added drop by drop and the mixture was allowed to reach rt within 10 min. After consumption of all starting material indicated by TLC monitoring (CH$_2$Cl$_2$/acetone 8/2) the mixture was filtered through a silica gel plug and the product was eluted with THF. Removal of the solvent *in vacuo* followed by isolation of the title compound using column chromatography (CH$_2$Cl$_2$ → CH$_2$Cl$_2$ + 4 % MeOH) gave the title compound as yellow oil (533 mg, 94%).

TLC (CH$_2$Cl$_2$/MeOH 96/4) R_f = 0.14. **^{1}H-NMR** (300 MHz, CDCl$_3$): δ (ppm) = 8.85 (s, 2H, Ar*H*), 8.68 (t, J^4 = 2.0 Hz, 1H, Ar*H*), 8.43 (d, J^4 = 2.0 Hz, 2H, Ar*H*), 7.71 (d, J^4 = 2.3 Hz, 2H, Ar*H*), 6.94 (d, J^4 = 2.3 Hz, 2H, Ar*H*), 5.51 – 5.41 (m, 1H, C*H*CH$_3$), 4.24 (t, J^3 = 4.8 Hz, 4H, OC*H*$_2$), 3.85 (t, J^3 = 4.7 Hz, 4H, OC*H*$_2$), 3.75 – 3.41 (m, 30H, OC*H*$_2$), 3.29 (s, 6H, OC*H*$_3$), 3.25 (s, 3H, OC*H*$_3$), 3.16 (s, 2H, C≡C*H*), 1.38 (d, J^3 = 6.5 Hz, 3H, CHC*H*$_3$). **^{13}C-NMR** (75 MHz, CDCl$_3$): δ (ppm) = 165.34 (OC_{Ar}), 163.15 (-CO$_2$-), 150.99 (C_{Ar}), 148.30 (C_{Ar}), 142.78 (C_{Ar}), 137.66 (C_{Ar}), 133.78 (C_{Ar}), 120.59 (C_{Ar}), 119.70 (C_{Ar}), 114.93 (C_{Ar}), 114.05 (C_{Ar}), 105.94 (C_{Ar}), 82.38 (*C*≡C), 76.97 (*C*≡C), 73.22 (O*C*H$_2$), 71.56 (O*C*H$_2$), 71.52 (O*C*H$_2$), 71.23 (*C*HCH$_3$), 70.58 (O*C*H$_2$), 70.44 (O*C*H$_2$), 70.29 (O*C*H$_2$), 70.25 (O*C*H$_2$), 70.21 (O*C*H$_2$), 70.07 (O*C*H$_2$), 68.90 (O*C*H$_2$), 67.63 (O*C*H$_2$), 58.64 (O*C*H$_3$), 58.58 (O*C*H$_3$), 16.50 (CH*C*H$_3$). **MS**

(ESI): *m/z*= 987.5 ([M + H]$^+$), 1009.5 ([M + Na]$^+$). **HRMS** (ESI): *m/z*= 987.4459 (calcd 987.4458 for [M + H]$^+$). **HPLC** (CH_3CN/H_2O 4/6 → 95/5, t_R = 14.5 min): 100 area %.

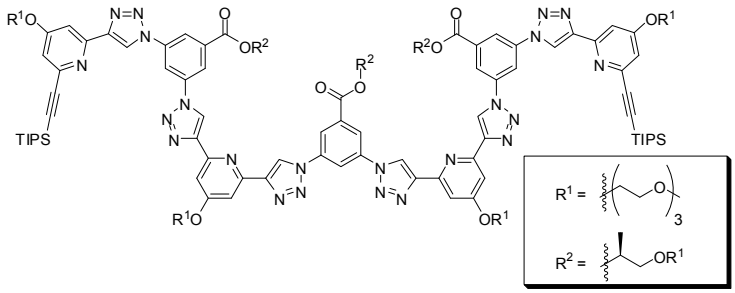
(S)-Bis(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethyl) 3,3'-(4,4'-(6,6'-(1,1'-(5-(3-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxapentadecan-1-oyl)-1,3-phenylene)bis(1H-1,2,3-triazole-4,1-diyl))bis(4-(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethoxy)pyridine-6,2-diyl))bis(1H-1,2,3-triazole-4,1-diyl))dibenzoate
146



Following the click reaction procedure # 1 the diethynyl component **143** (1 equiv.) was coupled with the aryl monoazide **112** (3 equiv.). After stirring for 5 d followed by the general aqueous work up the title compound was isolated as colorless wax (115 mg, 90%) using column chromatography (CH_2Cl_2 + 30 % acetone → CH_2Cl_2 → CH_2Cl_2 + 4 % MeOH).

TLC (CH_2Cl_2/MeOH 97/3) R_f = 0.18. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.94 (br s, 2H, Ar*H*), 8.82 (br s, 2H, Ar*H*), 8.69-8.67 (m, 1H, Ar*H*), 8.60-8.59 (m, 2H, Ar*H*), 8.49-8.48 (m, 2H, Ar*H*), 8.12-8.07 (m, 4H, Ar*H*), 7.77 (br s, 4H, Ar*H*), 7.61 (t, J^3 = 7.9 Hz, 2H, Ar*H*), 5.50-5.40 (m, 1H, C*H*CH_3), 4.48 (t, J^3 = 4.8 Hz, 4H, OCH_2), 4.39 (m, 4H, OCH_2), 3.97 (t, J^3 = 4.1 Hz, 4H, OCH_2), 3.85-3.45 (m, 50H, OCH_2), 3.37 (s, 6H, OCH_3), 3.31 (s, 6H, OCH_3), 3.30 (s, 3H, OCH_3), 1.44 (d, J^3 = 6.5 Hz, 3H, CHCH_3). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 166.65, 165.15, 163.74, 151.18, 150.66, 149.28, 148.80, 138.13, 137.02, 134.22, 131.89, 129.95, 129.8, 129.16, 128.87, 128.06, 124.59, 121.27, 120.6, 115.44, 106.61, 106.33, 73.56, 71.94, 71.87, 71.72, 70.99, 70.85, 70.68, 70.6, 70.55, 70.44, 69.32, 69.03, 68.0, 64.66, 59.03, 58.96, 16.78. **HRMS** (ESI): *m/z*= 803.3537 (calcd 803.3590 for ([M + 2H]$^{2+}$/2). **HPLC** (CH_3CN/H_2O 7/3 → CH_3CN, t_R = 6.0 min): 98 area %. **GPC** (THF, RI signal): M_w= 1.65·10^{3}g/mol, M_n= 1.65·10^{3}g/mol, PDI= 1.00.

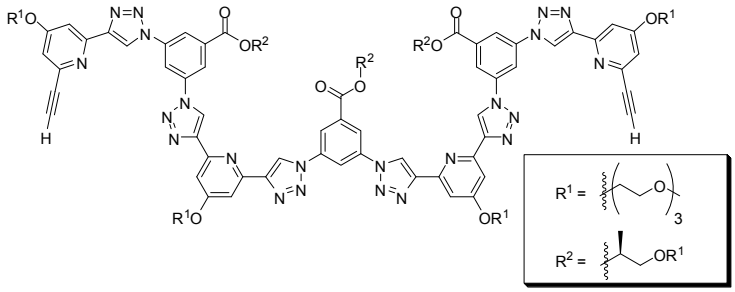
Oligomer **145**



Following the general "Click reaction" procedure # 1 compound **143** (1 equiv.) was reacted with compound **142** (2.2 equiv. per mol **5**) under Cu(I) catalysis for 5 d under argon atmosphere and after consumption of all acetylene starting material monitored by HPLC the reaction was worked up as described above. Purification using column chromatography (CH_2Cl_2 + 25 % acetone → CH_2Cl_2 → CH_2Cl_2 + 4 % MeOH) gave the title compound as slightly yellow wax (182 mg, 85%).

TLC (CH_2Cl_2/MeOH 97/3) R_f = 0.14. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.0-8.49 (m, 15H, Ar*H*), 7.81-7.73 (m, 6H, Ar*H*), 7.0 (br s, 2H, Ar*H*), 5.50-5.36 (m, 3H, C*H*CH_3), 4.48 (br s, 4H, OCH_2), 4.20 (br s, 4H, OCH_2), 4.04-3.43 (m, 82H, OCH_2), 3.37 (s, 12H, OCH_3), 3.29 (s, 9H, OCH_3), 1.44-1.40 (m, 9H, CHCH_3), 1.12 (s, 42H, SiHCH_3, Si*H*CH_3). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 166.23, 165.39, 163.78, 163.56, 151.08, 150.95, 148.92, 148.82, 144.04, 138.16, 137.85, 133.87, 121.10, 120.44, 116.09, 115.45, 114.34, 106.07, 105.44, 91.36, 73.54, 73.46, 71.84, 71.82, 71.77, 71.70, 71.44, 71.38, 70.80, 70.50, 70.37, 70.28, 69.10, 67.85, 67.58, 58.94, 58.85, 58.79, 18.47, 16.80, 16.66, 11.06. **MS** (ESI-TOF): *m/z*= 899.1 (calcd 898.8 for ($[M + 3H]^{3+}$/3), 906.1 (calcd 906.1 for ($[M + 2H + Na]^{3+}$/3), 913.7 (calcd 913.4 for ($[M + 2Na + H]^{3+}$/3), 1348.1 (calcd 1347.7 for ($[M + 2H]^{2+}$/2), 1359.1 (calcd 1358.6 for ($[M + H + Na]^{2+}$/2), 1368.6 (calcd 1369.6 for ($[M + 2Na]^{2+}$/2). **HPLC** (CH_3CN/H_2O 7/3→ CH_3CN, t_R = 18.3 min): 98.6 area %.

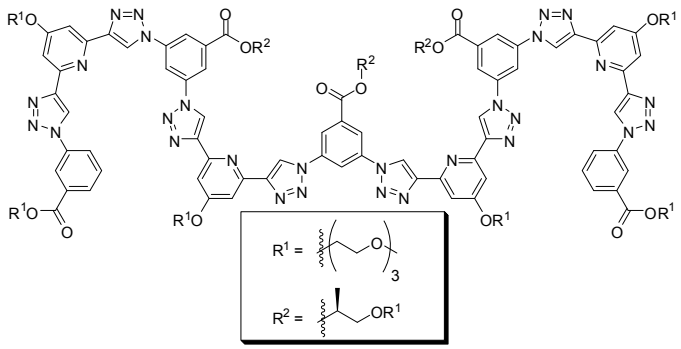
Oligomer **144**



Compound **145** (171 mg, 0.64 mmol, 1 equiv.) was dissolved in 40 mL of THF and cooled down to 0 °C. Under stirring 0.25 mL of a 1 M TBAF-THF solution (0.25 mmol, 3 equiv.) were added drop by drop and the mixture was stirred at 0 °C for 10 min., allowed to reach rt and stirred at rt for 25 min. After consumption of all starting material indicated by TLC monitoring (CH_2Cl_2 + 5 % MeOH) the mixture was filtered through a silica gel plug and the product eluted with THF containing 5 % MeOH. Removal of the solvent *in vacuo* followed by isolation of the title compound using column chromatography (CH_2Cl_2 + 5 % MeOH) gave the title compound as colorless wax (139 mg, 92%).

TLC (CH_2Cl_2/MeOH 95/5) R_f = 0.12. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.20-8.37 (m, 15H, Ar*H*), 7.89-7.63 (m, 6H, Ar*H*), 6.99 (br s, 2H, Ar*H*), 5.53-5.32 (m, 3H, C*H*CH_3), 4.38 (br s, 4H, OCH_2), 4.27 (br s, 4H, OCH_2), 4.05-3.42 (m, 82H, OCH_2), 3.34, 3.35 (s, s, 12H, OCH_3), 3.31 (s, 9H, OCH_3), 3.16 (br s, 2H, C≡C*H*), 1.45-1.41 (m, 9H, CHCH_3). **HRMS** (ESI-TOF): *m/z*= 794.6824 (calcd 794.6915 for ([M + 3H]$^{3+}$/3), 802.0134 (calcd 802.0188 for ([M + 2H + Na]$^{3+}$/3), 809.3365 (calcd 809.3462 for ([M + 2Na + H]$^{3+}$/3), 816.6608 (calcd 816.6734 for ([M + 3Na]$^{3+}$/3), 1192.0378 (calcd 1191.5337 for ([M + 2H]$^{2+}$/2), 1203.0344 (calcd 1202.5246 for ([M + Na +H]$^{2+}$/2), 1214.0071 (calcd 1213.5156 for ([M + 2Na]$^{2+}$/2). **MS** (High-resolution ESI-MS): *m/z* = 1191.5370 (calcd 1191.5337 for [M + 2H]$^{2+}$/2). **HPLC** (CH_3CN/H_2O 7/3→ CH_3CN, t_R = 6.8 min): 99.6 area %.

Oligomer 147

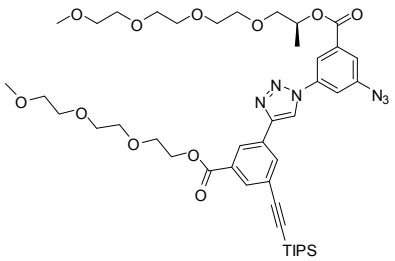


Following the general click reaction procedure # 1 compound **144** (1 equiv.) was coupled to compound **112** (2.4 equiv. per mol **144**). The mixture was stirred for 10 d. The title compound was isolated as yellow wax (75 mg, 86%) using column chromatography (CH_2Cl_2 + 1 % MeOH → CH_2Cl_2 + 8 % MeOH) followed by preparative TLC (CH_2Cl_2 + 7 % MeOH).

TLC (CH_2Cl_2/MeOH 95/5) R_f = 0.16. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.41-6.72 (m, 33H, Ar*H*), 5.59-5.19 (m, 3H, C*H*CH_3), 4.67-2.88 (m, 141H, OCH_2, OCH_3), 1.68-1.38 (m, 9H, CHCH_3). **HRMS** (ESI-TOF): *m/z*= 1001.0893 (calcd 1000.7798 for ([M + 3H]$^{3+}$/3), 1008.4095 (calcd 1008.1071 for ([M + 2H + Na]$^{3+}$/3), 1501.6212 (calcd 1500.6661 for

($[M + 2H]^{2+}/2$). **GPC** (THF, UV 254 nm): M_w= 2.18·10^{3}g/mol, M_n= 1.85·10^{3}g/mol, PDI= 1.17.

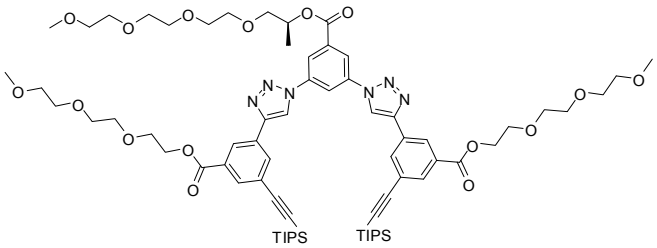
3-Azido-5-(4-{4-(3,6,9-trioxadec-1-ylcarboxy)}-6-[(triisopropyl-silanyl)-ethynyl]-phen-2-yl-[1,2,3]-triazole-1-yl)-benzoic acid (2S)-4,7,10,13-tetraoxatetradecan-2-yl ester **150**



The title compound was generated using the click reaction protocol # 2 starting from **108** (1 equiv.) and **107** (1 equiv.) and isolated by column chromatography (CH_2Cl_2 → CH_2Cl_2/acetone 85/15) as yellow oil in yields ranging from 28 – 40%. **151** was isolated as well.

TLC (CH_2Cl_2/acetone 85/15) R_f = 0.36. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.48 (s, 1H, H_{Ar}), 8.46 (t, ^{4}J = 1.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.26 (t, ^{4}J = 1.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.14 (t, ^{4}J = 1.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.12 (t, ^{4}J = 1.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.78 – 7.76 (m, 2H, H_{Ar}), 5.43 - 5.33 (m, 1H, C*H*CH$_3$), 4.54 - 4.51 (m, 2H, OCH_2), 3.88 - 3.85 (m, 2H, OCH_2), 3.76 - 3.47 (m, 22H, OCH_2), 3.32 (s, 6H, OCH_3), 1.40 (d, ^{3}J = 6.5 Hz, 3H, CHCH_3), 1.14 (br s, 21H, SiC*H*CH_3)**. ^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 164.98 (-CO$_2$-), 163.42 (-CO$_2$-), 146.36 (C_{Ar}), 141.93 (C_{Ar}), 137.67 (C_{Ar}), 133.32 (C_{Ar}), 132.66 (HC_{Ar}), 132.27 (HC_{Ar}), 130.66 (C_{Ar}), 130.37 (C_{Ar}), 126.08 (HC_{Ar}), 124.20 (C_{Ar}), 119.18 (HC_{Ar}), 118.93 (HC_{Ar}), 116.38 (HC_{Ar}), 114.25 (HC_{Ar}), 105.09 (C≡*C*), 91.93 (C≡*C*), 73.16 (O*C*H$_2$), 71.47 (O*C*H$_2$), 71.42 (O*C*H$_2$), 70.88 (O*C*HCH$_3$), 70.44 (O*C*H$_2$), 70.32 (O*C*H$_2$), 70.22 (O*C*H$_2$), 70.14 (O*C*H$_2$), 70.12 (O*C*H$_2$), 70.01 (O*C*H$_2$), 68.71 (O*C*H$_2$), 64.11 (O*C*H$_2$), 58.41 (O*C*H$_3$), 18.30 (SiCH*C*H$_3$), 16.26 (OCH*C*H$_3$), 10.88 (Si*C*HCH$_3$). **HRMS** (ESI): *m/z* = 881.4468, (calcd 881.4475 for [M] + H$^+$); 903.4292 (calc 903.4295 for [M] + Na$^+$). **HPLC** (Luna Phenyl-Hexyl 3 um 2 x 150, acetonitrile/water 7/3 → 10/0, UV 220 - 400nm, ret. time 13.9 min): 97.7 area %.

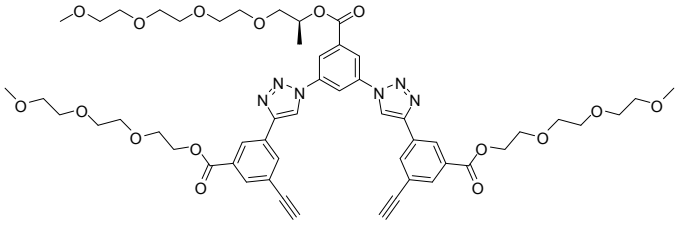
(S)-2,5,8,11-tetraoxatetradecan-13-yl 3,5-bis(-4-(4-(3,6,9-trioxadec-1-ylcarboxy)-6-((triisopropylsilyl)ethynyl)phen-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzoate **151**



The title compound was generated using the click reaction protocol # 2 starting from **108** (1 equiv.) and **107** (1 equiv.) and isolated by column chromatography (CH_2Cl_2 → CH_2Cl_2/acetone 8/2) as yellow oil in yields ranging from 23 – 35%. **150** was isolated as well.

TLC (CH_2Cl_2/MeOH 100/1) R_f = 0.22. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.71 (s, 2H, H_{Ar}), 8.68 (t, ^{4}J = 2.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.54 (d, ^{4}J = 2.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.49 (t, ^{4}J = 1.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.28 (t, ^{4}J = 1.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.11 (t, ^{4}J = 1.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.47 - 5.36 (m, 1H, C*H*CH$_3$), 4.53 - 4.49 (m, 4H, OCH_2), 3.88 - 3.85 (m, 4H, OCH_2), 3.75 - 3.43 (m, 30H, OCH_2), 3.29 (s, 6H, OCH_3), 3.27 (s, 3H, OCH_3), 1.42 (d, ^{3}J = 6.5 Hz, 3H, CHCH_3), 1.14 (br s, 42H, SiC*H*CH_3). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 164.97 (-CO_2-), 163.17 (-CO_2-), 146.54 (C_{Ar}), 137.64 (C_{Ar}), 133.57 (C_{Ar}), 132.64 (HC_{Ar}), 132.32 (HC_{Ar}), 130.71 (C_{Ar}), 130.37 (C_{Ar}), 126.06 (C_{Ar}), 124.28 (C_{Ar}), 119.72 (HC_{Ar}), 119.20 (HC_{Ar}), 114.67 (HC_{Ar}), 105.09 (C≡*C*), 92.01 (C≡*C*), 77.54 (O*C*H$_2$), 77.11 (O*C*H$_2$), 76.68 (O*C*H$_2$), 73.25 (O*C*H$_2$), 71.48 (O*C*H$_2$), 71.39 (O*C*H$_2$), 71.15 (O*C*HCH$_3$), 70.51 (O*C*H$_2$), 70.39 (O*C*H$_2$), 70.28 (O*C*H$_2$), 70.19 (O*C*H$_2$), 70.15 (O*C*H$_2$), 70.02 (O*C*H$_2$), 68.77 (O*C*H$_2$), 64.14 (O*C*H$_2$), 58.42 (O*C*H$_3$), 58.35 (O*C*H$_3$), 18.35 (SiCH*C*H$_3$), 16.33 (OCH*C*H$_3$), 10.91 (Si*C*HCH$_3$). **HRMS** (ESI): *m/z* = 1353.7137, (calcd 1353.7120 for [M] + H$^+$). **HPLC** (Luna Phenyl-Hexyl 3 um 2 x 150, acetonitrile/water 7/3 → 10/0, UV 220 - 400nm, ret. time 10.5 min): 99.6 area %.

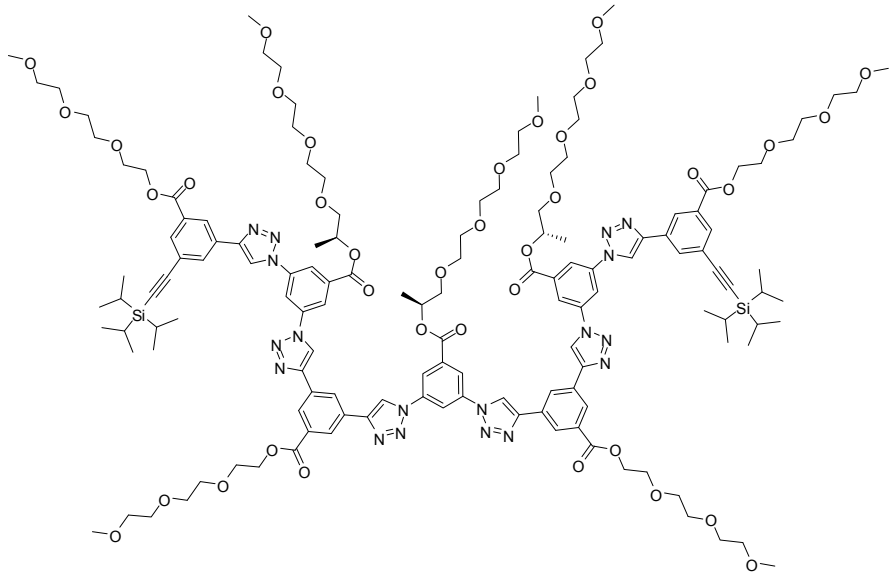
(S)-2,5,8,11-tetraoxatetradecan-13-yl 3,5-bis(-4-(4-(3,6,9-trioxadec-1-ylcarboxy)-6-(ethynyl)phen-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzoate **152**



The title compound was obtained using the "TBAF in THF deprotection procedure" starting from **151** followed by purification using column chromatography (CH_2Cl_2/acetone 8/2) as yellow oil in 85% yield.

TLC (CH_2Cl_2/acetone 8/2) R_f = 0.12. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.82 (s, 2H, H_{Ar}), 8.52 (t, ^{4}J = 2.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.40 (d, ^{4}J = 2.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.35 (t, ^{4}J = 1.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.16 (t, ^{4}J = 1.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.93 (t, ^{4}J = 1.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.33 - 5.26 (m, 1H, C*H*CH_3), 4.40 - 4.38 (m, 4H, OCH_2), 3.80 - 3.77 (m, 4H, OCH_2), 3.72 - 3.33 (m, 30H, OCH_2), 3.19 (s, 6H, OCH_3), 3.16 (s, 3H, OCH_3), 1.34 (d, ^{3}J = 6.5 Hz, 3H, CHCH_3). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 165.01 (-CO_2-), 163.34 (-CO_2-), 146.61 (C_{Ar}), 137.68 (C_{Ar}), 133.79 (C_{Ar}), 132.97 (C_{Ar}), 132.57 (C_{Ar}), 130.88 (C_{Ar}), 130.45 (C_{Ar}), 126.66 (C_{Ar}), 123.12 (C_{Ar}), 119.86 (C_{Ar}), 119.03 (C_{Ar}), 114.71 (C_{Ar}), 81.97 (C≡*C*), 79.01 (C≡*C*), 73.39 (O*C*H_2), 71.66 (O*C*H_2), 71.59 (O*C*H_2), 71.43 (O*C*H_2), 70.65 (O*C*H_2), 70.53 (O*C*H_2), 70.41 (O*C*H_2), 70.36 (O*C*HCH_3), 70.32 (O*C*H_2), 70.20 (O*C*H_2), 68.88 (O*C*H_2), 64.38 (O*C*H_2), 58.67 (O*C*H_3), 58.65 (O*C*H_3), 16.56 (OCH*C*H_3). **HRMS** (ESI): *m/z* = 521.2272, (calcd 521.2262 for [M] + $2H^+$); 543.2090, (calcd 543.2082 for [M] + $2Na^+$); 529.7404 (calc 529.7395 for [M] + H^+ + NH_4^+); 532.2181 (calc 532.2172 for [M] + H^+ + Na^+); 1041.4454 (calc 1041.4452 for [M] + H^+); 1063.4283 (calc 1063.4271 for [M] + Na^+); 1058.4731 (calc 1058.4717 for [M] + NH_4^+); 1079.4018 (calc 1079.4010 for [M] + K^+). **HPLC** (Luna Phenyl-Hexyl 3 um 2 x 150, acetonitrile/water 4/6 → 95/5, UV 220 - 400nm, ret. time 15.8 min): 99.9 area %.

(S)-bis(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethyl) 5,5'-(1,1'-(5-((S)-3-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxapentadecane)-1,3-phenylene)bis(1H-1,2,3-triazole-4,1-diyl))bis(3-(1-(3-(4-(3-2,5,8,11-tetraoxadodecane-5-((triisopropylsilyl)ethynyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-((S)-3-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxapentadecane)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzoate) **153**

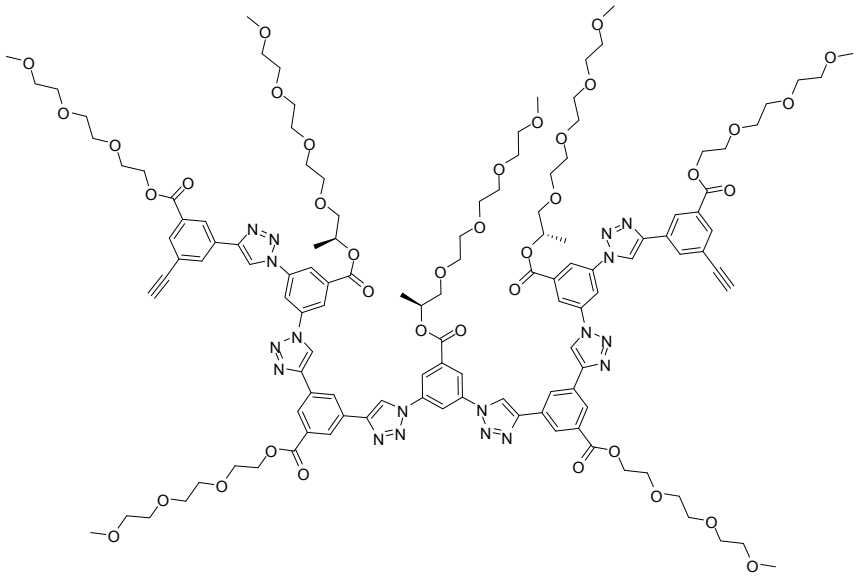


The title compound was generated using the click reaction protocol # 2 starting from **152** (1 equiv.) and **150** (2.3 equiv.) and isolated by column chromatography (CH_2Cl_2 → CH_2Cl_2/MeOH 96.5/3.5) as yellow oil (61%).

TLC (CH_2Cl_2/MeOH 96.5/3.5) R_f = 0.2. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.02 (br s, 3H, H_{Ar}), 8.86 – 8.73 (m, 8H, H_{Ar}), 8.57 – 8.50 (m, 12H, H_{Ar}), 8.30 (br s, 2H, H_{Ar}), 8.11 (br s, 2H, H_{Ar}), 5.41 (br s, 3H, C*H*CH_3), 4.52 (br s, 8H, OCH_2), 3.94 - 3.87 (m, 8H, OCH_2), 3.83 - 3.42 (m, 74H, OCH_2), 3.32 (s, 6H, OCH_3), 3.27 (s, 3H, OCH_3), 3.26 (s, 12H, OCH_3), 1.48 (d, ^{3}J = 6.6 Hz, 3H, CHCH_3), 1.43 (d, ^{3}J = 6.6 Hz, 6H, CHCH_3), 1.15 (s, 42H, SiC*H*CH_3). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 165.42 (-CO_2-), 163.52 (-CO_2-), 163.46 (-CO_2-), 147.16 (C_{Ar}), 146.99 (C_{Ar}), 137.94 (C_{Ar}), 137.89 (C_{Ar}), 137.83 (C_{Ar}), 133.90 (C_{Ar}), 133.84 (C_{Ar}), 133.07 (C_{Ar}), 132.77 (C_{Ar}), 131.39 (C_{Ar}), 131.01 (C_{Ar}), 130.91 (C_{Ar}), 130.58 (C_{Ar}), 126.78 (C_{Ar}), 126.74 (C_{Ar}), 126.46 (C_{Ar}), 126.28 (C_{Ar}), 126.25 (C_{Ar}), 124.65 (C_{Ar}), 120.08 (C_{Ar}), 119.90 (C_{Ar}), 119.76 (C_{Ar}), 119.68 (C_{Ar}), 119.36 (C_{Ar}), 119.20 (C_{Ar}), 114.98 (C_{Ar}), 114.55 (C_{Ar}), 105.31 (*C*≡C), 92.49 (*C*≡C), 77.31 (O*C*H_2), 73.56 (O*C*H_2), 71.80 (O*C*H_2), 71.75 (O*C*H_2), 71.72 (O*C*H_2), 71.52 (O*C*H_2), 70.87 (O*C*H_2), 71.81 (O*C*H_2), 71.78 (O*C*H_2), 70.65 (O*C*H_2), 70.58 (O*C*H_2), 70.50 (O*C*H_2), 70.48 (O*C*H_2), 70.45 (O*C*H_2), 70.34 (O*C*H_2), 69.07 (O*C*H_2), 64.46 (O*C*H_2), 58.85 (O*C*H_3), 58.77 (O*C*H_3), 58.66 (O*C*H_3), 18.63 (SiCH*C*H_3), 16.75 (OCH*C*H_3), 16.70 (OCH*C*H_3), 11.21 (Si*C*HCH_3). **MS** (ESI): *m/z* = 2803.9, (calcd

2802.3 for [M] + H^+), 1402.1, (calcd 1402.1 for [M] + $2H^+$), 1869.5 (calcd 1869.4 for 2[M] + $3H^+$). **HRMS** (ESI): *m/z* = 1402.1679, (calcd 1402.1526 for [M] + $2H^+$). **GPC** (DMF, RI signal): M_w= $3.6\cdot10^3$ g/mol, M_n= $3.36\cdot10^3$ g/mol, PDI= 1.07.

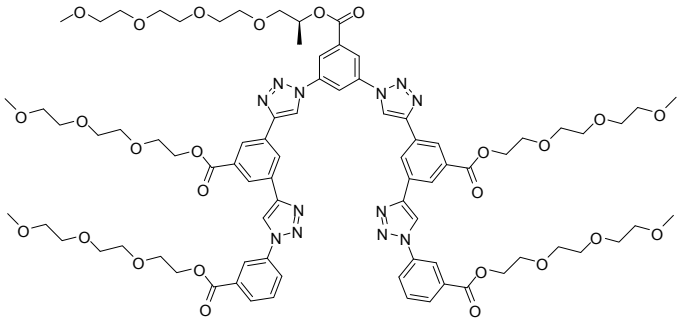
(S)-bis(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethyl) 5,5'-(1,1'-(5-((S)-3-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxapentadecane)-1,3-phenylene)bis(1H-1,2,3-triazole-4,1-diyl))bis(3-(1-(3-(4-(3-2,5,8,11-tetraoxadodecane-5-ethynylphenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-((S)-3-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxapentadecane)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzoate) **154**



The title compound was prepared by deprotecting **153** using the "TBAF in THF deprotection procedure" followed by purification using column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 99/1 → CH_2Cl_2/MeOH 95/5) as yellow oil in 93% yield.

TLC (CH_2Cl_2/MeOH 95/5) R_f = 0.2. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.00 (br s, 3H, H_{Ar}), 8.91 (br s, 2H, H_{Ar}), 8.64 (br s, 5H, H_{Ar}), 8.58 – 8.39 (m, 12H, H_{Ar}), 8.23 (br s, 2H, H_{Ar}), 8.01 (br s, 2H, H_{Ar}), 5.38 (br s, 3H, OC*H*CH_3), 4.46 (br s, 8H, OCH_2), 3.94 - 3.40 (m, 92H, OCH_2), 3.27 (s, 6H, OCH_3), 3.24 (s, 15H, OCH_3), 3.21 (s, 2H, C≡C*H*), 1.42 – 1.40 (m, 9H, OCHCH_3). **MS** (ESI): *m/z* = 2491.7, (calcd 2491.0 for [M] + H^+), 1246.0 (calcd 1246.0 for [M] + $2H^+$), 1661.2, (calcd 1661.2 for 2[M] + $3H^+$). **HRMS** (ESI): *m/z* = 1246.0346 (calcd 1246.0311 for [M] + $2H^+$). **GPC** (DMF, RI signal): M_w= $3.3\cdot10^3$ g/mol, M_n= $3.28\cdot10^3$ g/mol, PDI= 1.00.

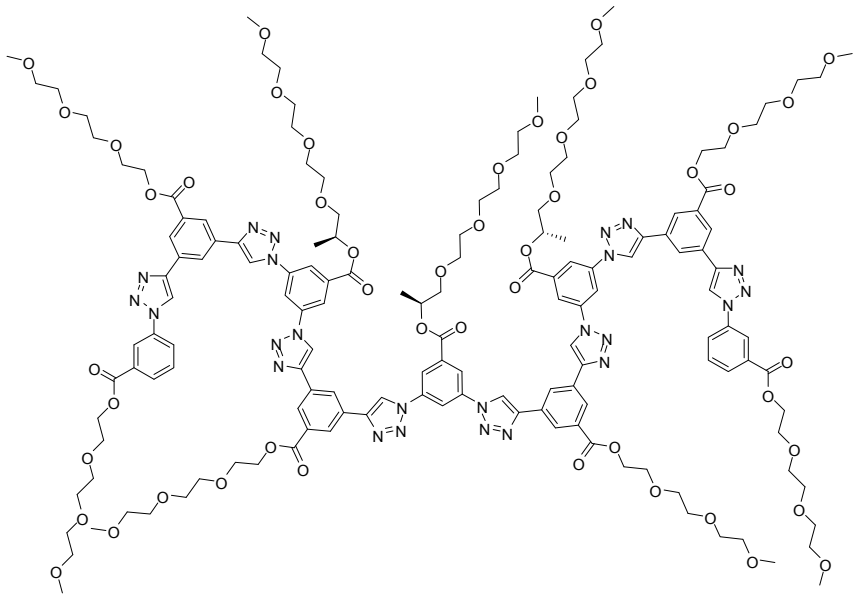
(S)-bis(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethyl) 5,5'-(1,1'-(5-(3-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxapentadecane)-1,3-phenylene)bis(1H-1,2,3-triazole-4,1-diyl))bis(3-(1-(3-2,5,8,11-tetraoxadodecanephenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzoate) **148**



The title compound was generated using the click reaction protocol # 3 starting from **152** (1 equiv.) and **112** (3 equiv.). The product **148** was isolated by column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 99/1 → CH_2Cl_2/MeOH 96/4) as colorless wax (54%).

TLC (CH_2Cl_2/MeOH + 1 dropp TEA 97/3) R_f = 0.23. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.93 (s, 2H, H_{Ar}), 8.75 - 8.73 (m, 3H, H_{Ar}), 8.66 (s, 2H, H_{Ar}), 8.55 - 8.53 (m, 6H, H_{Ar}), 8.44 (s, 2H, H_{Ar}), 8.12 - 8.10 (m, 4H, H_{Ar}), 7.63 (t, ^{3}J = 8.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.49 - 5.39 (m, 1H, C*H*CH_3), 4.55 - 4.50 (m, 8H, OCH_2), 3.93 - 3.83 (m, 8H, OCH_2), 3.83 - 3.45 (m, 46H, OCH_2), 3.31 (s, 6H, OCH_3), 3.28 (s, 6H, OCH_3), 3.27 (s, 3H, OCH_3), 1.46 (d, ^{3}J = 6.5 Hz, 3H, CHCH_3). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 165.77 (-CO_2-), 165.19 (-CO_2-), 163.63 (-CO_2-), 147.49 (C_{Ar}), 147.14 (C_{Ar}), 138.03 (C_{Ar}), 136.98 (C_{Ar}), 134.12 (C_{Ar}), 131.91 (C_{Ar}), 131.19 (C_{Ar}), 130.99 (C_{Ar}), 130.07 (C_{Ar}), 129.84 (C_{Ar}), 127.10 (C_{Ar}), 126.65 (C_{Ar}), 126.58 (C_{Ar}), 124.57 (C_{Ar}), 121.04 (C_{Ar}), 120.13 (C_{Ar}), 119.12 (C_{Ar}), 118.84 (C_{Ar}), 115.10 (C_{Ar}), 73.64 (OCH$_2$), 71.90 (OCH$_2$), 71.85 (OCH$_2$), 71.67 (OCH$_2$), 70.91 (OCHCH$_3$), 70.80 (OCH$_2$), 70.74 (OCH$_2$), 70.68 (OCH$_2$), 70.60 (OCH$_2$), 70.46 (OCH$_2$), 69.15 (OCH$_2$), 69.10 (OCH$_2$), 64.72 (OCH$_3$), 64.56 (OCH$_3$), 58.98 (OCH$_3$), 58.94 (OCH$_3$), 58.92 (OCH$_3$), 16.84 (OCHCH$_3$). **HRMS** (ESI): *m/z* = 830.3611, (calcd 830.3587 for [M] + 2H$^+$); 841.3517, (calcd 841.3497 for [M] + H + Na$^+$); 852.3424 (calc 852.3406 for [M] + 2Na$^+$).**HPLC** (Luna Phenyl-Hexyl 3 um 2 x 150, acetonitrile/water 4/6 → 95/5, UV 220 - 400nm, ret. time 17.3 min): 99.9 area %. **GPC** (DMF, RI signal): M_w= 2.45·10^3 g/mol, M_n= 2.43·10^3 g/mol, PDI= 1.00.

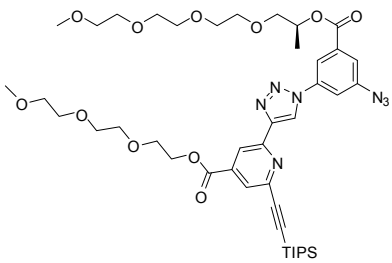
(S)-bis(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethyl) 5,5'-(1,1'-(5-((S)-3-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxapentadecane)-1,3-phenylene)bis(1H-1,2,3-triazole-4,1-diyl))bis(3-(1-(3-(4-(3-(1-(3-2,5,8,11-tetraoxadodecanephenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-5-2,5,8,11-tetraoxadodecanephenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-((S)-3-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxapentadecane)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzoate) **149**



The title compound was generated using the click reaction protocol # 2 starting from **154** (1 equiv.) and **112** (4 equiv.). The product was isolated by column chromatography (CH_2Cl_2 → CH_2Cl_2/MeOH 85/15 + 0.2% TEA) as colorless wax (42%).

TLC (CH_2Cl_2/MeOH 96.5/3.5) R_f = 0.22. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.26 - 9.06 (m, 3H, H_{Ar}), 9.00 - 8.91 (m, 3H, H_{Ar}), 8.82 - 8.34 (m, 23H, H_{Ar}), 8.17 - 8.06 (m, 5H, H_{Ar}), 7.67 - 7.55 (m, 2H, H_{Ar}), 5.51 - 5.36 (m, 3H, OC*H*CH_3), 4.63 - 4.41 (m, 12H, OCH_2), 3.99 - 3.44 (m, 102H, OCH_2), 3.32 - 3.25 (m, 27H, OCH_3), 1.47 – 1.45 (m, 9H, CHCH_3). **MS** (ESI): *m/z* = 3110.5 (calcd 3110.3 for [M] + H^+), 2074.0 (calcd 2073.9 for 2[M] + 3H^+), 1555.1 (calcd 1555.1 for [M] + 2H^+). **HRMS** (ESI): *m/z* = 1555.1558 (calcd 1555.1670 for [M] + 2H^+). **GPC** (DMF, RI signal): M_w= 4.02·10^3 g/mol, M_n= 3.9·10^3 g/mol, PDI= 1.03.

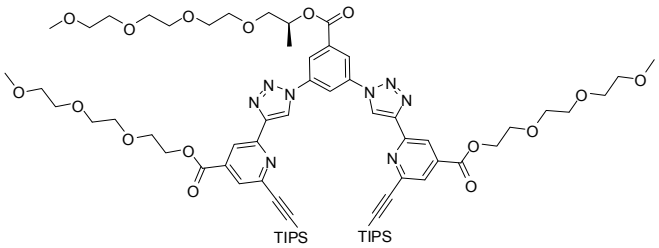
3-Azido-5-(4-{4-(3,6,9-trioxadec-1-ylcarboxy)}-6-[(triisopropyl-silanyl)-ethynyl]-pyrid-2-yl-[1,2,3]-triazole-1-yl)-benzoic acid (2S)-4,7,10,13-tetraoxatetradecan-2-yl ester **113**



The title compound was generated using the click reaction protocol # 2 starting from **9** (1 equiv.) and **107** (1 equiv.) and isolated by column chromatography (CH_2Cl_2 → CH_2Cl_2/acetone 85/15) as yellow oil in yields ranging from 23 – 24%. Compound **114** was isolated as well.

TLC (CH_2Cl_2/acetone 85/15) R_f = 0.45. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.83 (s, 1H, H_{Ar}), 8.71 (d, ^{3}J = 4.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.19 – 8.18 (m, 1H, H_{Ar}), 7.97 (d, ^{3}J = 4.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.78 – 7.77 (m, 2H, H_{Ar}), 5.43 - 5.33 (m, 1H, C*H*CH$_3$), 4.57 - 4.54 (m, 2H, OC*H*$_2$), 3.89 - 3.86 (m, 2H, OC*H*$_2$), 3.77 - 3.48 (m, 22H, OC*H*$_2$), 3.35 (s, 3H, OC*H*$_3$), 3.33 (s, 3H, OC*H*$_3$), 1.40 (d, ^{3}J = 6.6 Hz, 3H, CHC*H*$_3$), 1.17 – 1.16 (m, 21H, SiC*H*C*H*$_3$)**. ^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 164.42 (-CO$_2$-), 163.90 (-CO$_2$-), 150.89 (C_{Ar}), 148.21 (C_{Ar}), 144.02 (C_{Ar}), 142.52 (C_{Ar}), 138.74 (C_{Ar}), 138.02 (C_{Ar}), 133.92 (C_{Ar}), 126.55 (HC_{Ar}), 121.12 (HC_{Ar}), 120.01 (HC_{Ar}), 118.94 (HC_{Ar}), 117.07 (HC_{Ar}), 115.02 (HC_{Ar}), 105.08 (C≡*C*), 93.46 (C≡*C*), 73.52 (O*C*H$_2$), 71.85 (O*C*H$_2$), 71.34 (O*C*HCH$_3$), 70.74 (O*C*H$_2$), 70.67 (O*C*H$_2$), 70.61 (O*C*H$_2$), 70.58 (O*C*H$_2$), 70.56 (O*C*H$_2$), 70.43 (O*C*H$_2$), 68.87 (O*C*H$_2$), 65.08 (O*C*H$_2$), 58.96 (O*C*H$_3$), 58.93 (O*C*H$_3$), 18.65 (SiCH*C*H$_3$), 16.67 (OCH*C*H$_3$), 11.22 (Si*C*HCH$_3$). **HRMS** (ESI): *m/z* = 882.4435, (calcd 882.4428 for [M] + H$^+$); 904.4261 (calc 904.4247 for [M] + Na$^+$). **HPLC** (Luna Phenyl-Hexyl 3 um 2 x 150, acetonitrile/water 6/4 → 95/5, UV 220 - 400nm, ret. time 18.9 min): 96 area %.

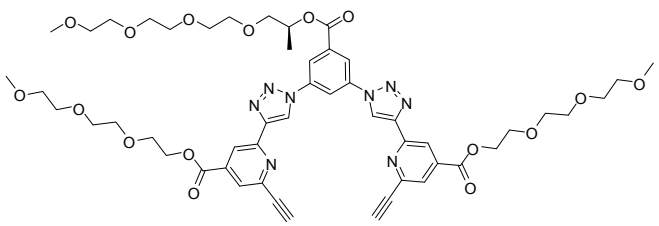
(S)-2,5,8,11-tetraoxatetradecan-13-yl 3,5-bis(-4-(4-(3,6,9-trioxadec-1-ylcarboxy)-6-((triisopropylsilyl)ethynyl)pyrid-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzoate **114**



The title compound was generated using the click reaction protocol # 2 starting from **9** (1 equiv.) and **107** (1 equiv.) and isolated by column chromatography (CH_2Cl_2 → CH_2Cl_2/acetone 8/2) as yellow oil in yields ranging from 25 – 33%. Compound **113** was isolated as well.

TLC (CH_2Cl_2/acetone 8/2) R_f = 0.33. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.98 (s, 2H, H_{Ar}), 8.71 (t, ^{4}J = 2.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.64 (d, ^{4}J = 1.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.53 (d, ^{4}J = 1.9 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.91 (d, ^{4}J = 1.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.42 - 5.32 (m, 1H, C*H*CH$_3$), 4.50 (t, ^{3}J = 4.8 Hz, 4H, OCH_2), 3.85 - 3.82 (m, 4H, OCH_2), 3.76 - 3.39 (m, 30H, OCH_2), 3.27 (s, 6H, OCH_3), 3.22 (s, 3H, OCH_3), 1.38 (d, ^{3}J = 6.5 Hz, 3H, CHCH_3), 1.12 - 1.11 (m, 42H, SiC*H*CH_3)**. ^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 164.26 (-CO_2-), 163.42 (-CO_2-), 150.77 (C_{Ar}), 148.23 (C_{Ar}), 143.93 (C_{Ar}), 138.56 (C_{Ar}), 137.94 (C_{Ar}), 134.02 (C_{Ar}), 126.41 (C_{Ar}), 121.29 (C_{Ar}), 120.56 (C_{Ar}), 118.81 (C_{Ar}), 115.82 (C_{Ar}), 105.07 (C≡*C*), 93.06 (C≡*C*), 73.42 (O*C*H$_2$), 71.72 (O*C*H$_2$), 71.68 (O*C*HCH$_3$), 71.51 (O*C*H$_2$), 70.60 (O*C*H$_2$), 70.56 (O*C*H$_2$), 70.47 (O*C*H$_2$), 70.44 (O*C*H$_2$), 70.41 (O*C*H$_2$), 70.38 (O*C*H$_2$), 70.25 (O*C*H$_2$), 68.76 (O*C*H$_2$), 64.96 (O*C*H$_2$), 58.77 (O*C*H$_3$), 58.72 (O*C*H$_3$), 18.54 (SiCH*C*H$_3$), 16.58 (OCH*C*H$_3$), 11.09 (Si*C*HCH$_3$). **HRMS** (ESI): *m/z* = 1355.7015, (calcd 1355.7025 for [M] + H$^+$); 678.3560, (calcd 678.3549 for [M] + 2H$^+$); 689.3469 (calc 689.3459 for [M] + Na$^+$ + H$^+$); 700.3377, (calcd 700.3368 for [M] + 2Na$^+$). **HPLC** (Luna Phenyl-Hexyl 3 um 2 x 150, acetonitrile/water 6/4 → 95/5, UV 220 - 400nm, ret. time 26.2 min): 99.2 area %.

(S)-2,5,8,11-tetraoxatetradecan-13-yl 3,5-bis(-4-(4-(3,6,9-trioxadec-1-ylcarboxy)-6-(ethynyl)pyrid-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzoate **115**

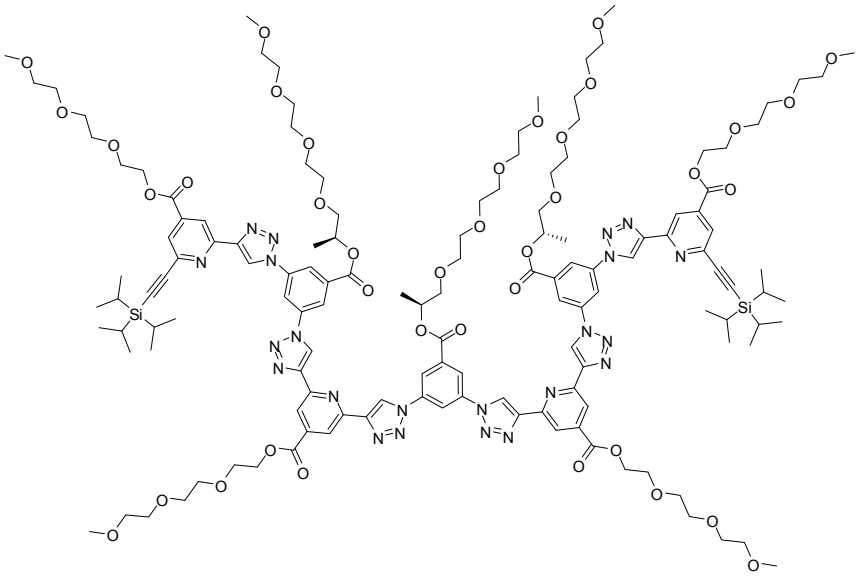


The title compound was prepared using the "TBAF in THF deprotection protocol" starting from **114** and isolated as yellow oil (70%) after column chromatography (CH_2Cl_2 → CH_2Cl_2/acetone 8/2).

TLC (CH_2Cl_2/acetone 8/2) R_f = 0.24. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.96 (s, 2H, H_{Ar}), 8.73 (t, ^{4}J = 2.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.68 (d, ^{4}J = 1.5 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.50 (d, ^{4}J = 2.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.93 (d, ^{4}J = 1.5 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.46 - 5.36 (m, 1H, C*H*CH$_3$), 4.53 – 4.50 (m, 4H, OCH_2),

3.86 - 3.83 (m, 4H, OCH_2), 3.72 - 3.42 (m, 30H, OCH_2), 3.30 (s, 2H, C≡C*H*), 3.29 (s, 6H, OCH_3), 3.29 (s, 3H, OCH_3), 1.38 (d, ^{3}J = 6.5 Hz, 3H, CHCH_3). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 163.61 (-CO_2-), 163.04 (-CO_2-), 150.54 (C_{Ar}), 147.52 (C_{Ar}), 142.54 (C_{Ar}), 138.40 (C_{Ar}), 137.44 (C_{Ar}), 133.66 (C_{Ar}), 125.52 (HC_{Ar}), 121.04 (HC_{Ar}), 119.64 (HC_{Ar}), 118.81 (HC_{Ar}), 114.61 (HC_{Ar}), 81.74 (C≡*C*H), 78.48 (*C*≡CH), 73.11 (O*C*H_2), 72.15 (O*C*H_2), 71.43 (O*C*HCH_3), 71.38 (O*C*H_2), 71.19 (O*C*H_2), 70.35 (O*C*H_2), 70.25 (O*C*H_2), 70.15 (O*C*H_2), 70.07 (O*C*H_2), 69.94 (O*C*H_2), 69.83 (O*C*H_2), 68.44 (O*C*H_2), 64.77 (O*C*H_2), 61.11 (O*C*H_2), 58.44 (O*C*H_3), 58.41 (O*C*H_3), 16.37 (OCH*C*H_3). **HRMS** (ESI): *m/z* = 1043.4346, (calcd 1043.4362 for [M] + H^+). **HPLC** (Luna Phenyl-Hexyl 3 um 2 x 150, acetonitrile/water 6/4 → 95/5, UV 220 - 400nm, ret. time 13.9 min): 99.9 area %.

(S)-bis(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethyl) 6,6'-(1,1'-(5-((S)-3-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxapentadecane)-1,3-phenylene)bis(1H-1,2,3-triazole-4,1-diyl))bis(2-(1-(3-(4-(4-2,5,8,11-tetraoxadodecane-6-((triisopropylsilyl)ethynyl)pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-((S)-3-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxapentadecane)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isonicotinate) **116**

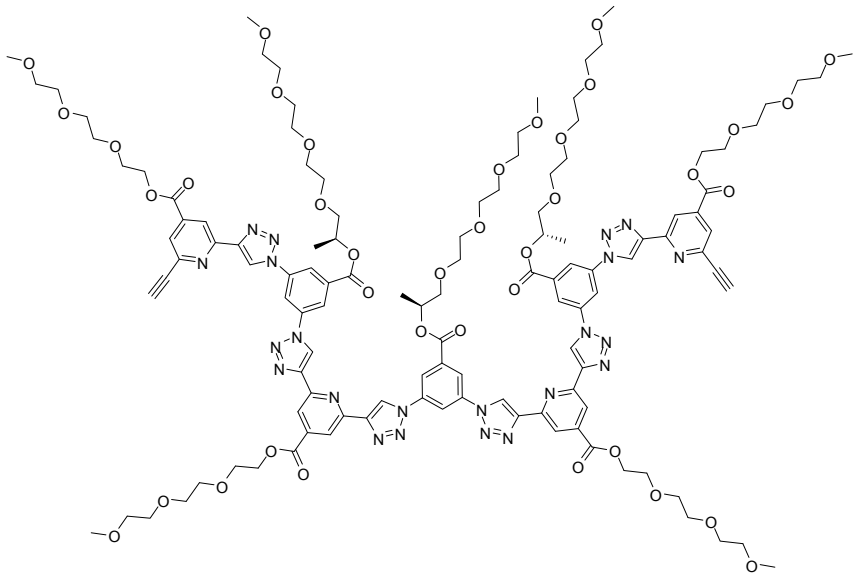


The title compound was generated using the click reaction protocol # 2 starting from **115** (1 equiv.) and **113** (2.3 equiv.) and isolated by column chromatography (CH_2Cl_2 → CH_2Cl_2/MeOH 95/5) as yellow oil (89%).

TLC (CH_2Cl_2/MeOH 95/5) R_f = 0.27. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.38 (br s, 4H, H_{Ar}), 9.17 (br s, 2H, H_{Ar}), 9.09 (br s, 1H, H_{Ar}), 8.92 (br s, 1H, H_{Ar}), 8.79 (br s, 2H, H_{Ar}), 8.71 (br s, 6H, H_{Ar}), 8.61 (br s, 2H, H_{Ar}), 8.55 (br s, 4H, H_{Ar}), 7.95 (br s, 2H, H_{Ar}), 5.50 - 5.33 (m, 3H, C*H*CH_3), 4.62 - 4.53 (m, 8H, OCH_2), 3.94 - 3.80 (m, 8H, OCH_2), 3.80 - 3.51 (m,

68H, OCH_2), 3.34 - 3.33 (m, 6H, OCH_2), 3.34 (s, 12H, OCH_3), 3.27 (s, 9H, OCH_3), 1.45 – 1.39 (m, 9H, CHCH_3), 1.15 (br s, 42H, SiC*H*CH_3). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 164.46 (-CO_2-), 164.08 (-CO_2-), 163.57 (-CO_2-), 163.36 (-CO_2-), 150.54 (C_{Ar}), 150.40 (C_{Ar}), 148.52 (C_{Ar}), 147.99 (C_{Ar}), 143.85 (C_{Ar}), 139.27 (C_{Ar}), 138.51 (C_{Ar}), 138.09 (C_{Ar}), 137.83 (C_{Ar}), 133.96 (C_{Ar}), 126.46 (HC_{Ar}), 121.54 (HC_{Ar}), 120.25 (HC_{Ar}), 118.92 (HC_{Ar}), 118.67 (HC_{Ar}), 115.28 (HC_{Ar}), 104.94 (*C*≡C-Si), 93.40 (C≡*C*-Si), 77.31 (O*C*H_2), 73.43 (O*C*H_2), 71.79 (O*C*H_2), 71.74 (O*C*H_2), 71.55 (O*C*H_2), 70.87 (O*C*H), 70.72 (O*C*H_2), 70.67 (O*C*H_2), 70.57 (O*C*H_2), 70.52 (O*C*H_2), 70.47 (O*C*H_2), 70.36 (O*C*H_2), 70.32 (O*C*H_2), 68.79 (O*C*H_2), 65.00 (O*C*H_2), 64.94 (O*C*H_2), 58.89 (O*C*H_3), 58.85 (O*C*H_3), 58.79 (O*C*H_3), 18.56 (SiCH*C*H_3), 16.77 (OCH*C*H_3), 16.65 (OCH*C*H_3), 11.13 (Si*C*HCH_3). **MS** (ESI): *m/z* = 2807.9 (calcd 2807.3 for [M] + H^+), 1871.6 (calcd 1871.2 for 2[M] + $3H^+$), 1403.6, (calcd 1403.6 for [M] + $2H^+$), 936.3 (calcd for 936.4 [M] + $3H^+$), 702.1 (cald 702.3 [M] + $4H^+$). **HRMS** (ESI): *m/z* = 1403.6820, (calcd 1403.6569 for [M] + $2H^+$). **GPC** (DMF, RI signal): M_w= $3.37 \cdot 10^3$ g/mol, M_n= $3.33 \cdot 10^3$ g/mol, PDI= 1.01.

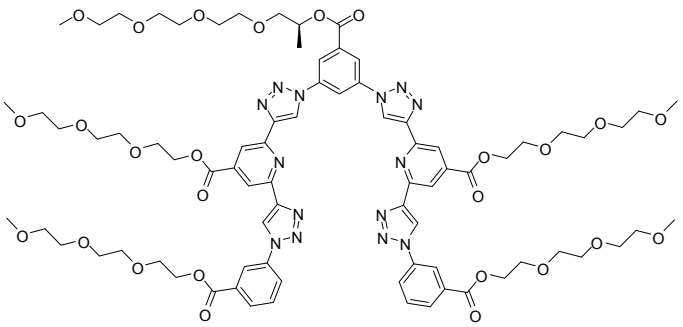
(S)-bis(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethyl) 6,6'-(1,1'-(5-((S)-3-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxapentadecane)-1,3-phenylene)bis(1H-1,2,3-triazole-4,1-diyl))bis(2-(1-(3-(4-(4-2,5,8,11-tetraoxadodecane-6-ethynylpyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-((S)-3-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxapentadecane)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isonicotinate) **117**



The title compound was generated using the "TBAF in THF deprotection procedure" starting from **116** and purified by column chromatography (CH_2Cl_2 → CH_2Cl_2/MeOH 95/5) to obtain a yellow waxy oil (84%).

TLC (CH_2Cl_2/MeOH 95/5) R_f = 0.2. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.63 - 9.24 (m, 3H, H_{Ar}), 9.15 - 9.03 (br s, 2H, H_{Ar}), 8.94 - 8.86 (br s, 2H, H_{Ar}), 8.79 - 8.66 (br s, 4H, H_{Ar}), 8.62 - 8.38 (m, 10H, H_{Ar}), 7.90 (br s, 2H, H_{Ar}), 5.48 - 5.32 (m, 3H, OC*H*CH_3), 4.59 - 4.48 (m, 8H, OCH_2), 3.94 - 3.83 (m, 8H, OCH_2), 3.81 - 3.44 (m, 74H, OCH_2), 3.34 (s, 10H, OCH_3), 3.33 (s, 2H, C≡C-*H*), 3.28 (s, 11H, OCH_3), 1.51 - 1.41 (m, 9H, OCHCH_3). **MS** (ESI): *m/z* = 2494.8 (calcd 2495.0 for [M] + H^+), 1247.5 (calcd 1247.5 for [M] + 2H^+), 1662.9 (calcd for 1663.0 2[M] + 3H^+), 716.3 (cald 716.4 2[M] + Na^+ + 6H^+). **HRMS** (ESI): *m/z* = 1247.5117 (calcd 1247.5235 for [M] + 2H^+). **GPC** (DMF, RI signal): M_w= 3.23·10^3 g/mol, M_n= 3.18·10^3 g/mol, PDI= 1.01.

(S)-bis(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethyl) 6,6'-(1,1'-(5-(3-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxapentadecane)-1,3-phenylene)bis(1H-1,2,3-triazole-4,1-diyl))bis(2-(1-(3-2,5,8,11-tetraoxadodecanephenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isonicotinate) **118**

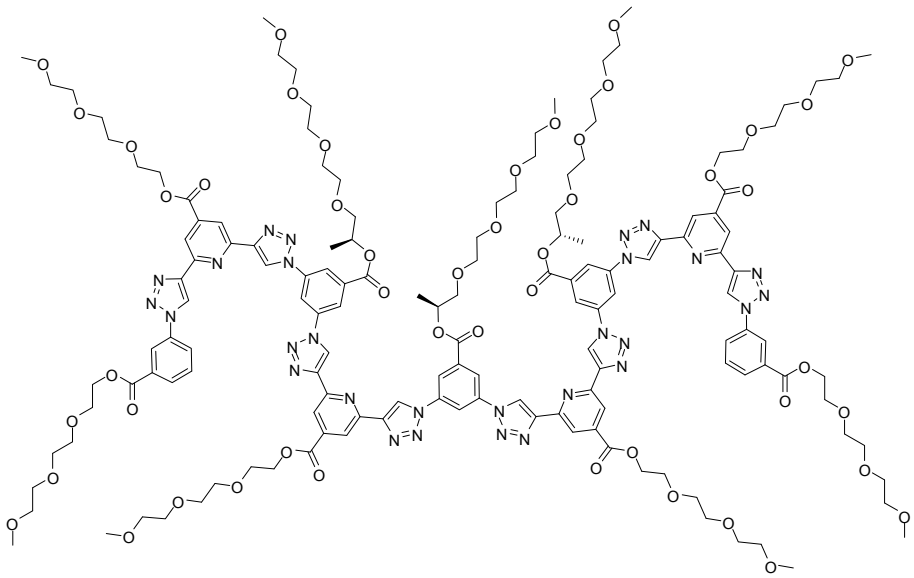


The title compound was generated using the click reaction protocol # 3 starting from **115** (1 equiv.) and **112** (3 equiv.) and isolated by column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 99/1 → CH_2Cl_2/MeOH 97/3) as colorless wax (88%).

TLC (CH_2Cl_2/MeOH + 1 dropp TEA 97/3) R_f = 0.13. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.11 (br s, 2H, H_{Ar}), 8.95 (br s, 2H, H_{Ar}), 8.78 – 8.75 (m, 5H, H_{Ar}), 8.65 (d, ^{4}J = 2.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.51 – 8.49 (m, 2H, H_{Ar}), 8.14 – 8.10 (m, 4H, H_{Ar}), 7.63 (t, ^{3}J = 8.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.52 - 5.42 (m, 1H, OC*H*CH_3), 4.62 - 4.59 (m, 4H, OCH_2), 4.51 – 4.48 (m, 4H, OCH_2), 3.94 - 3.91 (m, 4H, OCH_2), 3.87 - 3.83 (m, 4H, OCH_2), 3.81 - 3.46 (m, 46H, OCH_2), 3.35 (s, 6H, OCH_3), 3.31, 3.30 (s, s, 9H, OCH_3), 1.47 – 1.44 (d, ^{3}J = 6.5 Hz, 3H, OCHCH_3). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 165.14 (-CO_2-), 164.66 (-CO_2-), 163.69 (-CO_2-), 150.74 (C_{Ar}), 150.31 (C_{Ar}), 148.78 (C_{Ar}), 148.24 (C_{Ar}), 139.61 (C_{Ar}), 138.08 (C_{Ar}), 136.94 (C_{Ar}), 134.28 (C_{Ar}), 131.93 (C_{Ar}), 130.04 (C_{Ar}), 129.95 (C_{Ar}), 124.68 (C_{Ar}), 121.28 (C_{Ar}), 121.04 (C_{Ar}), 120.92 (C_{Ar}), 120.71 (C_{Ar}), 119.24 (C_{Ar}), 119.09 (C_{Ar}), 115.64 (C_{Ar}), 77.31 (OCH_2), 73.57 (OCH_2),

71.91 (O*C*H$_2$), 71.87 (O*C*H$_2$), 71.84 (O*C*H$_2$), 70.86 (O*C*H$_2$), 70.75 (O*C*H$_2$), 70.68 (O*C*H$_2$), 70.65 (O*C*H$_2$), 70.60 (O*C*H$_2$), 70.56 (O*C*H$_2$), 70.44 (O*C*H$_2$), 69.04 (O*C*H$_2$), 68.92 (O*C*H$_2$), 65.08 (O*C*H$_2$), 64.70 (O*C*H$_2$), 58.98 (O*C*H$_3$), 58.95 (O*C*H$_3$), 58.93 (O*C*H$_3$), 16.78 (OCH*C*H$_3$). **MS** (ESI): *m/z* = 1661.7 (calcd 1661.7 for [M] + H$^+$), 2216.2 (calcd 2216.2 for 4[M] + 3H$^+$). **HRMS** (ESI): *m/z* = 1661.6981 (calcd 1661.7006 for [M] + H$^+$). **HPLC** (Luna Phenyl-Hexyl 3 um 2 x 150, acetonitrile/water 6/4 → 95/5, UV 220 - 400nm, ret. time 16.2 min): 99.9 area %. **GPC** (DMF, RI signal): M_w= 2.52·10^3 g/mol, M_n= 2.31·10^3 g/mol, PDI= 1.09.

(S)-bis(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethyl) 6,6'-(1,1'-(5-((S)-3-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxapentadecane)-1,3-phenylene)bis(1H-1,2,3-triazole-4,1-diyl))bis(2-(1-(3-(4-(6-(1-(3-2,5,8,11-tetraoxadodecanephenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-4-2,5,8,11-tetraoxadodecanepyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-((S)-3-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxapentadecane)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isonicotinate) **110**



The title compound was generated using the click reaction protocol # 2 starting from **117** (1 equiv.) and **112** (4 equiv.) and isolated by column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 95/5) as slidely yellow wax (36%).

TLC (CH_2Cl_2/MeOH 96/4) R_f = 0.22. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 10.62 - 7.61 (m, 33H, H_{Ar}), 5.47 - 5.36 (m, 3H, OC*H*CH$_3$), 4.63 - 4.44 (m, 8H, OC*H*$_2$), 4.00 - 3.93 (m, 106H, OC*H*$_2$), 3.37 - 3.26 (m, 27H, OC*H*$_3$), 1.65 – 1.46 (m, 9H, CHC*H*$_3$). **MS** (ESI): *m/z* = 2076.2 (calcd 2076.2 for 2[M] + 3H$^+$), 1556.6 (calcd 1556.6 for [M] + 2H$^+$). **HRMS** (ESI):

m/z = 1556.6892 (calcd 1556.6560 for $[M] + H^+$). **GPC** (DMF, RI signal): M_w= $3.59 \cdot 10^3$ g/mol, M_n= $3.56 \cdot 10^3$ g/mol, PDI= 1.00.

6.7 Literaturverzeichnis

[1] S. H. Gellman, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173-180.

[2] D. J. Hill, M. J. Mio, R. B. Prince, T. S. Hughes, J. S. Moore, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3893-4011.

[3] *Foldamers: Structure, Properties, and Applications*, (Eds.: S. Hecht, I. Huc), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.

[4] T. Nakano, Y. Okamoto, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 4013-4038.

[5] J. Cornelissen, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, N. Sommerdijk, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 4039-4070.

[6] M. Barboiu, J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2002**, *99*, 5201-5206.

[7] D. Pijper, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3693-3696.

[8] D. W. Urry, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 819-841.

[9] A. Khan, S. Hecht, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4764-4774.

[10] A. Khan, C. Kaiser, S. Hecht, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1878-1881.

[11] E. Yashima, K. Maeda, *Macromolecules* **2008**, *41*, 3-12.

[12] K. Maeda, E. Yashima, *Top. Curr. Chem.* **2006**, *265*, 47-88.

[13] E. Yashima, K. Maeda, T. Nishimura, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 42-51.

[14] R. B. Prince, S. A. Barnes, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2758-2762.

[15] A. Tanatani, M. J. Mio, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1792-1793.

[16] M. Inouye, M. Waki, H. Abe, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2022-2027.

[17] H. Abe, N. Masuda, M. Waki, M. Inouye, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16189-16196.

[18] G. A. Hembury, V. V. Borovkov, Y. Inoue, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1-73.

[19] P. L. Luisi, in *The Emergence of Life: From Chemical Origin to Synthetic Biology*, Cambridge University Press, Cambridge, **2006**, p. 52.

[20] E. Yashima, K. Maeda, in *Foldamers: Structure, Properties, and Applications* (Eds.: Hecht S., I. Huc), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, pp. 331-366.

[21] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.

[22] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.

[23] Y. Zhao, J. S. Moore, in *Foldamers: Structure, Properties, and Applications* (Eds.: Hecht S., I. Huc), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, pp. 75-108.

[24] J. C. Nelson, J. G. Saven, J. S. Moore, P. G. Wolynes, *Science* **1997**, *277*, 1793-1796.

[25] G. S. Hanan, J.-M. Lehn, N. Kyritsakasb, J. Fischer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 765-766.

[26] J.-L. Schmitt, A.-M. Stadler, N. Kyritsakas, J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 1598-1624.

[27] M. A. Balbo-Block, C. Kaiser, A. Khan, S. Hecht, in *Top. Curr. Chem., Vol. 245*, Springer-Verlag, Berlin, **2005**, pp. 89-150.

[28] S. Hecht, I. Huc, in *Foldamers: Structure, Properties, and Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, pp. 3-34.

[29] I. Huc, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 17-29.

[30] S. Lahiri, J. L. Thompson, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11315-11319.

[31] H. Goto, J. M. Heemstra, D. J. Hill, J. S. Moore, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 889-892.

[32] A. Khan, C. Kaiser, S. Hecht, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1912-1915.

[33] C. Kaiser, in *Systematische Untersuchungen zum Helix-Knäuel-Übergang in meta-Phenylenethinylen*, Dissertation Freie Universität Berlin, **2006**, pp. 1-232.

[34] J. S. Moore, S. I. Stupp, *Macromolecules* **1990**, *23*, 65-70.

[35] A. Khan, S. Hecht, *Chem. Commun.* **2004**, 300-301.

[36] C. C. Mak, N. Bampos, S. L. Darling, M. Montalti, L. Prodi, J. K. M. Sanders, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4476-4486.

[37] S. S. Gupta, J. Kuzelka, P. Singh, W. G. Lewis, M. Manchester, M. G. Finn, *Bioconjugate Chem.* **2005**, *16*, 1572-1579.

[38] R. Herges, D. Geuenich, *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 3214-3220.

[39] D. Geuenich, K. Hess, F. Kohler, R. Herges, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3758-3772.

[40] T. A. Keith, R. F. W. Bader, *Chem. Phys. Lett.* **1992**, *194*, 1-8.

[41] W. L. Jorgensen, D. S. Maxwell, J. Tirado-Rives, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11225-11236.

[42] W. L. Jorgensen, N. A. McDonald, *Theochem-J. Mol. Struct.* **1998**, *424*, 145-155.

[43] N. A. McDonald, W. L. Jorgensen, *J. Phys. Chem. B* **1998**, *102*, 8049-8059.

[44] A. Acocella, A. Venturini, F. Zerbetto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2362-2367.

[45] T. El Malah, in *Hierarchical Self-Assembly of Folded Amphiphiles: Synthesis and Liquid Crystalline Behavior*, Dissertation an der Humboldt-Universität zu Berlin, in prep.

[46] R. B. Prince, J. G. Saven, P. G. Wolynes, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3114-3121.

[47] J. Becerril, I. Rodriguez-Meizoso, I. Saraogi, A. D. Hamilton, in *Foldamers: Structure, Properties, and Applications* (Eds.: Hecht S., I. Huc), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, pp. 195-228.

[48] P. A. Gale, S. E. Garcia-Garrido, J. Garric, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 151-190.

[49] Y. J. Li, A. H. Flood, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2649-2652.

[50] Y. L. Li, A. H. Flood, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12111-12122.

[51] Y. Li, M. Pink, J. A. Karty, A. H. Flood, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17293-17295.

[52] H. Juwarker, J. M. Lenhardt, D. M. Pham, S. L. Craig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3740-3743.

[53] W. S. Horne, M. K. Yadav, C. D. Stout, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15366-15367.

[54] Y. L. Angell, K. Burgess, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1674-1689.

[55] L. Brunsveld, E. W. Meijer, R. B. Prince, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7978-7984.

[56] R. M. Meudtner, S. Hecht, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4926-4930.

[57] D. R. Coulson, *Inorg. Synth.* **1971**, *13*, 121-124.

[58] F. S. Hassane, B. Frisch, F. Schuber, *Bioconjugate Chem.* **2006**, *17*, 849-854.

7 Konstruktion von rigiden Rückgraten

7.1 Helikale Präorganisation

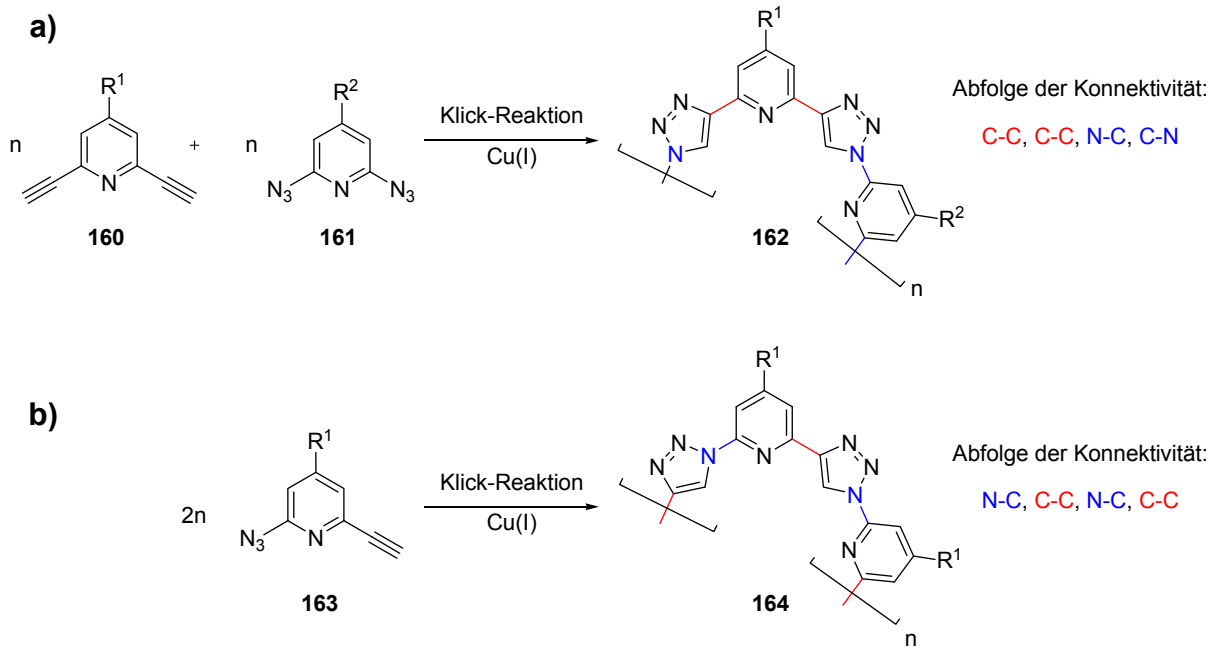
Ein besonderes Interesse besteht in der Darstellung von vollkommen rigiden, helikalen Oligomer- oder Polymerrückgraten, wie sie in Schema 7–1 rechts abgebildet sind. Hierin besteht das Foldamerrückgrat aus alternierenden Einheiten von Pyridin- und Triazol-Ringen. Darin sind die Heteroaromatenringe so zueinander ausgerichtet, dass die freien Elektronenpaare der Stickstoff-Atome voneinander wegzeigen und hierdurch eine *anti-anti*-Konformation an *jeder* Heterocyclen-Verknüpfungsstelle vorliegt. Die lokale Ausrichtung der benachbarten Heteroaromaten sollte die Ausbildung einer stabilen helikalen Konformation der Stränge unabhängig von äußeren Einflüssen wie der Lösungsmittelpolarität zur Folge haben.[1-4] Die Rigidität des Foldamerrückgrats bedingt wahrscheinlich ein günstiges Kristallisationsverhalten der oligomeren Verbindungen und könnte somit den Zugang zu Kristallstrukturen und damit zu detaillierten Strukturinformationen ermöglichen.

Die Retrosynthese dieser besonderen Oligomer- oder Polymerstränge geht auf zwei Synthesewege zurück:

a) Umsetzung von 2,6-Diethynylpyridin **160** mit Pyridindiaziden **161** zu dem Rückgrat **162**.

b) Verwendung eines gemischten Pyridinbausteins **163**, der eine Azid- und eine Acetylenfunktionalität in sich trägt und dessen Umsetzung zu dem Rückgrat **164** führt.

Um Oligomerenstränge definierter Länge darstellen zu können, bedarf es einer schrittweisen Synthese, die die Verwendung von Schutzgruppen erfordert, wie in Kapitel 6.2 bei den Synthesen der Oligomerenstränge **104**, **105** und **111** bereits beschrieben wurde. Schema 7–1 soll das generelle Syntheseprinzip von rigiden über die Klick-Reaktion aufgebauten Foldamersträngen verdeutlichen und daher soll an dieser Stelle nicht auf die Schutzgruppenstrategie oder den genauen Syntheseweg eingegangen werden. Bei den Resten R^1 und R^2 handelt es sich um löslichkeitsvermittelnde Oligo(ethylenglycol)-Seitenketten, die wahlweise auch chiral sein können, um die helikale Faltung mit der CD-Spektroskopie zu untersuchen.



Schema 7–1: Synthese von Oligomersträngen mit einem Triazol-*alt*-Pyridin-Rückgrat unterschiedlicher Konnektivität (bei den Resten R^1 und R^2 handelt es sich um löslichkeitsvermittelnde Oligo(ethylenglycol)-Seitenketten).

Je nachdem, ob der Strang über den Syntheseweg **a)** oder **b)** aufgebaut wird, ergeben sich Oligomere von unterschiedlicher Konnektivität wie in Schema 7–1 farbig gekennzeichnet ist: in dem oberen Rückgrat **162** wechseln sich C-C, C-C mit N-C, C-N-Konnektivitäten miteinander ab, Ausgangssubstanzen sind 2,6-Diethynylpyridine **160** und Pyridindiazide **161**. In der unteren Struktur **164** liegen alternierende N-C, C-C-Verknüpfungen vor, hierbei wird von einem Monomerbaustein **163** ausgegangen, der die beiden Azid- und Acetylenfunktionalitäten in sich trägt. Um die helikale Faltung dieser vermutlich rigiden Foldamerstränge mit der der Serien **104** und **105** vergleichen zu können, sollten die Aromatenringe der Foldamerstränge idealerweise die gleiche Konnektivität besitzen. Dies ist bei der Darstellung über den Syntheseweg **a)** gewährleistet. Die Synthese der 2,6-Diethynylpyridin-Bausteine **160** mit elektronenziehenden oder -schiebenden Substituenten lässt sich effizient durchführen und wurde bereits in Kapitel 4.2 bei der Synthese von **1** und **2** beschrieben. In diesem Teil der Arbeit wird die Herangehensweise der Darstellung von 2,6-Pyridindiaziden **161** sowie 2-Acetylen-6-azido-pyridin **163** geschildert. Desweiteren wurde untersucht, inwieweit sich die dargestellten Derivate in Klick-Reaktionen (effektiv) umsetzen lassen.

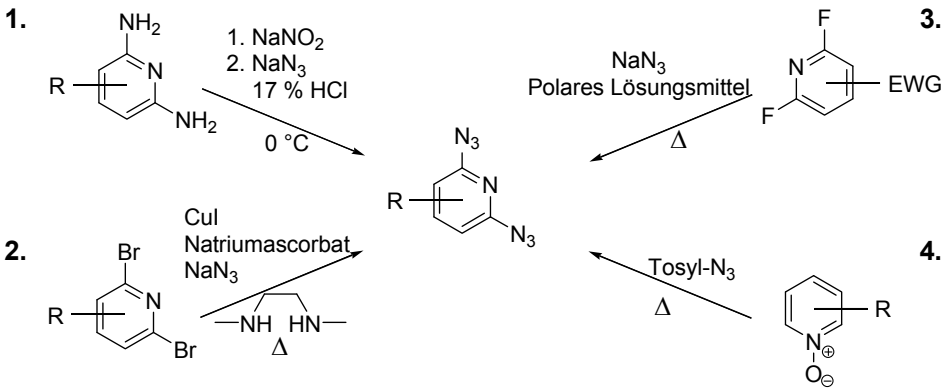
7.2 Synthesewege

Bei der Literaturrecherche nach den Synthesemöglichkeiten der Verbindungen **161** und **163** bzw. möglicher Synthesevorläufer fanden sich nur einige wenige Beschreibungen.[5-7] Eine wichtige Veröffentlichung bezüglich der Darstellung von Pyridin-2-monoaziden erschien während der laufenden Forschungsarbeiten 2006 von *Keith*.[8]

Die gefundenen Einträge zur Darstellung von 2,6-Pyridindiaziden **161** in Verbindung mit den in dieser Arbeit gesammelten Erfahrungen bei der Synthese diverser Phenylazide ergaben vier mögliche Syntheseansätze:

1. Diazotierungsreaktion ausgehend von dem entsprechenden Pyridindiamin[9]
2. Cu(I)-katalysierte Kreukupplung von Pyridindiodiden und Dibromiden[10]
3. Nucleophile Substitution von Chlor- oder Fluorsubstituenten an elektronenarmen Pyridinbausteinen
4. Überführung von Pyridin-*N*-Oxiden in Pyridin-2-azide, wobei eine zweifache Substitution nicht parallel möglich ist, sondern sequentiell, d.h. in insgesamt 3 Reaktionsschritten erfolgen muss

Diese sind in Schema 7–2 skizziert.



Schema 7–2: Verschiedene Synthesewege für die Darstellung von 2,6-Pyridindiaziden.

In allen Veröffentlichungen, die die Synthese von Pyridin-2-azid oder ähnlichen Strukturen beschreiben, wird die Tetrazol[1,5-α]pyridin-Bildung diskutiert. Beschrieben wird das Vorliegen eines Tautomer-Gleichgewichts zwischen den Pyridin-2-azid- **165** und den Pyridin-

Tetrazol-Strukturen **166**, wobei die Lage des Gleichgewichts u.a. von der Art der Substituenten abhängt, meist jedoch auf der Tetrazolseite liegt (Abbildung 7–1).[8,11-15]

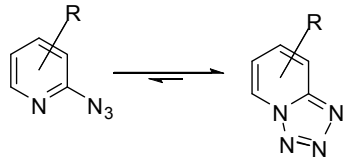


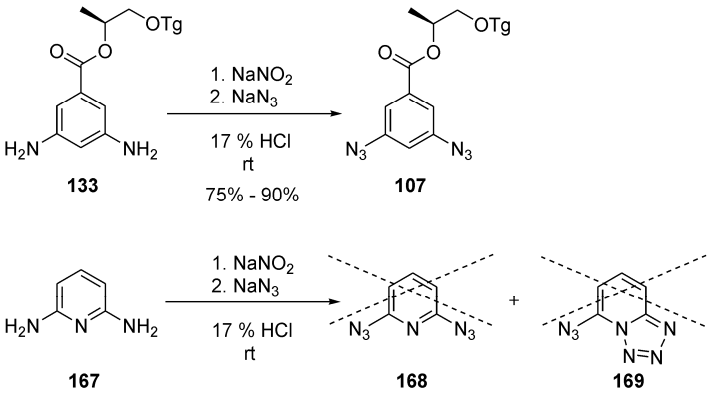
Abbildung 7–1: Azid-Tetrazol-Tautomerie.

Obwohl das Gleichgewicht auf der Seite der Tetrazolstruktur liegen kann, werden dennoch häufig die für Azide typischen Reaktionen beobachtet.[8,16] Elektronenziehende Substituenten wie Nitrogruppen, unpolare Lösungsmittel und höhere Temperaturen verschieben das Gleichgewicht auf die Seite des Pyridin-2-azids **165** wie *Cmoch* und Mitarbeiter in NMR- und IR-Spektroskopie-Untersuchungen gezeigt haben.[17]

Um Oligomerenstränge **162** oder **164** bestehend aus einem Rückgrat aus alternierenden Triazol-*alt*-Pyridin-Einheiten darstellen zu können, mussten zunächst Synthesewege gefunden werden, über die 2,6-Pyridindiazide **161** bzw. 2-Acetylen-2-azidopyridine **163** darstellbar sind. Letztere Verbindung sollte sequentiell nach der Methodik von *Keith* dargestellt werden.[8] Darüber hinaus sollte überprüft werden, ob das Azid-Tetrazol-Gleichgewicht in einer Kupfer(I)-katalysierten Klick-Reaktion so verschoben werden kann, dass ein effektives Ablaufen der Reaktion ermöglicht wird.

7.2.1 Diazotierungsreaktion mit Natriumazidzugabe

Die Diazotierungsreaktion gefolgt von der Zugabe von Natriumazid ist die in dieser Arbeit am häufigsten genutzte Reaktion für die Darstellung verschieden substituierter Arylazide in guten bis sehr guten Ausbeuten. Auch das Phenylendiamin-Derivat **133**, an dem eine zweifache Diazotierungsreaktion ablaufen muss um zu **107** zu gelangen, konnte in sehr guten Ausbeuten von mindestens 75% reproduzierbar dargestellt werden (Schema 7–3). Daher wurde das vielseitig erprobte Reaktionsprotokoll der Diazotierungsreaktion mit anschließender Zugabe von NaN_3 ausgehend von 2,6-Pyridindiamin **167** auch für die Darstellung des 2,6-Pyridindiazids **168** bzw. dessen Tetrazols **169** verwendet. Trotz der wiederholten Durchführung der Reaktion konnte kein Produkt aus der Reaktionsmischung isoliert werden. Auch eine teilweise Umsetzung zum Monoazid konnte in der HPLC-MS nicht nachgewiesen werden.

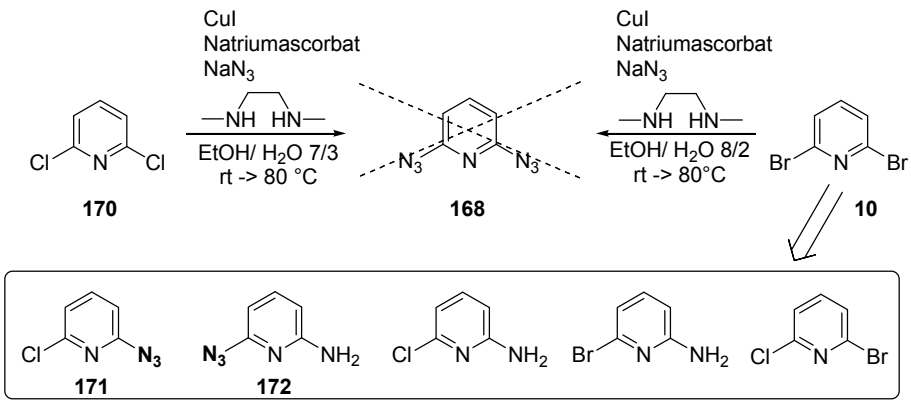


Schema 7–3: Versuch der Synthese des 2,6-Pyridindiazids **168** bzw. dessen Tautomers **169** über die Diazotierungsreaktion von 2,6-Pyridindiamin **167** .

7.2.2 Versuch der Darstellung über die Kupfer(I)-katalysierte Kreuzkupplung

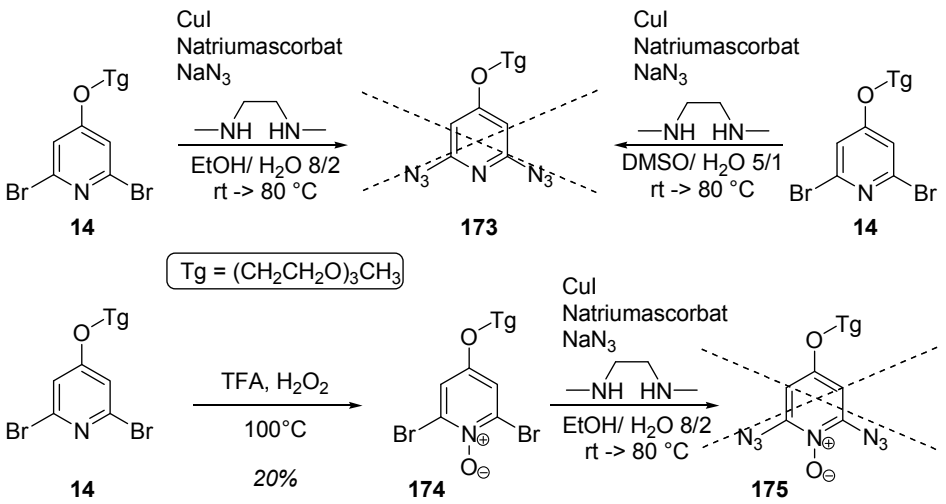
Ebenfalls getestet wurde das Reaktionsprotokoll der Kupfer(I)-katalysierten Kreuzkupplung von *Liang*,[10] das die Synthese des 4-Azidophenyldimethylamins **26** ausgehend von dessen Bromderivat in exzellenten Ausbeuten ermöglichte (Kapitel 4.3). Die Kreuzkupplungsreaktion wurde unter den gleichen sowie leicht veränderten Reaktionsbedingungen mit verschiedenen 2,6-Dihalopyridinen durchgeführt. Ausgehend von 2,6-Dichlorpyridin[14] **170** und 2,6-Dibrompyridin **10** konnte jedoch kein 2,6-Diazidpyridin-Produkt **168** erhalten werden (Schema 7–4). Im Falle der Umsetzung des 2,6-Dibrompyridins **10** konnten lediglich Spuren von 2-Azid-6-chlorpyridin **171** und 2-Amino-6-azidpyridin **172** neben dem Vorliegen von zahlreichen weiteren Nebenprodukten anhand der Masse in der GC-MS nachgewiesen werden. Es konnten die Massen einiger Nebenprodukte zugeordnet werden. Scheinbar kommt es während der Reaktion zu der teilweisen Reduktion von (in Spuren gebildeten) Aziden zu den entsprechenden Aminen. Das Vorliegen von Chloridfunktionalitäten in den Nebenprodukten spricht für das Ablaufen weiterer Reaktionen während der wässrigen Aufarbeitung mit gesättigter Natriumchloridlösung.

[14] 2,6-Dichlorpyridin-Derivate ließen sich zuvor in der *Sonogashira*-Kreuzkupplung in guten bis sehr guten Ausbeuten mit verschiedenen Acetylenen umsetzen, daher schien auch für die Kupfer(I)-katalysierte Azid-Kreuzkupplung eine angemessene Reaktivität vorzuliegen.



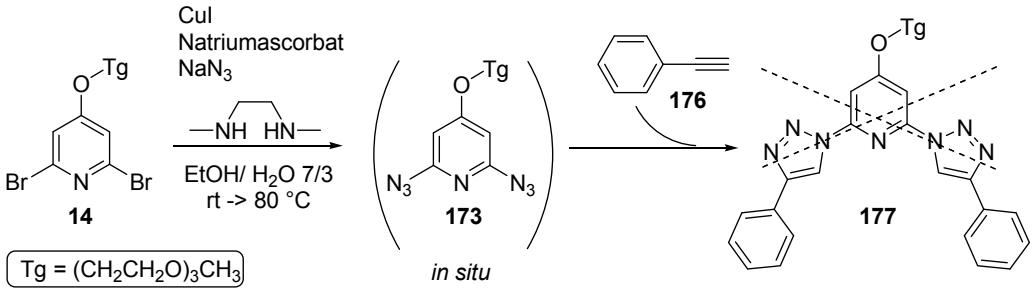
Schema 7–4: Gescheiterte Kupfer(I)-katalysierte Kreuzkupplung zu 2,6-Diazidopyridin **168** und aufgelistete Nebenprodukte, die anhand der Masse in der GC-MS identifiziert wurden.

Um elektronische Effekte als mögliche Ursache des Misslingens der Reaktion auszuschließen, wurde die Kreuzkupplung auch mit elektronisch modifizierten Derivaten wie dem 2,6-Dibrompyridin mit einer elektronenschiebenden Etherfunktionalität (Verbindung **14**) in verschiedenen Lösungsmitteln wie wässrigem Ethanol oder wässrigem DMSO durchgeführt (Schema 7–5). Auch hier konnte nicht das Produkt **173** sondern nur komplexe Produktgemische erhalten werden, deren Bestandteile nicht identifiziert werden konnten. Um die Elektronendichte im Pyridinring zu verringern und um eine Tetrazolringbildung zu verhindern (vgl. Abbildung 7–1), die möglicherweise eine weiterere Umsetzung zum Diazid unterbinden könnte, wurde die Verbindung **14** mit TFA und H_2O_2 zu dem *N*-Oxid **174** oxidiert und in der Kupfer(I)-katalysierten Kreuzkupplung mit NaN_3 umgesetzt. Das Produkt **175** konnte allerdings nicht in der Reaktionsmischung nachgewiesen werden.



Schema 7–5: Gescheiterte Kupfer(I)-katalysierte Kreuzkupplung zu den Aziden **173** und **174** unter verschiedenen Reaktionsbedingungen ausgehend von den 2,6-Dihalopyridinen **14** und **174**.

Da bei der versuchten Azidsynthese meist nur komplexe Produktgemische erhalten und die Zielverbindung nur in Spuren nachgewiesen wurde, ließ dies die Vermutung zu, dass eventuell gebildete Pyridinazide sehr reaktiv sind und nach der Bildung zu Folgeprodukten zerfallen bzw. weiterreagieren. Daher sollte in Anlehnung an das von *Liang* und Mitarbeitern beschriebene Reaktionsprotokol[18] das Pyridindiazid **173** *in situ* über die Kreuzreaktion generiert und in einer Klick-Reaktion mit zugesetztem Phenylacetylen **176** abgefangen werden. Hierbei wurde das 2,6-Pyridindibromid **14** mit der löslichkeitsvermittelnden Oligo(ethylenglycol)-Seitenkette verwendet, um die für eine vollständige Reaktion nötige Löslichkeit zu gewährleisten (Schema 7–6). Es wurde jedoch nur ein komplexes Substanzgemisch erhalten, in dem die einzelnen Komponenten sehr ähnliche Polaritäten besitzen. Eine säulenchromatographische Auftrennung der Verbindungen gelang nicht. Eine Untersuchung des Substanzgemisches mit Hilfe der HPLC-MS brachte keinen Einblick in die Art der gebildeten Verbindungen, die Masse des Produkts **177** konnte nicht nachgewiesen werden.

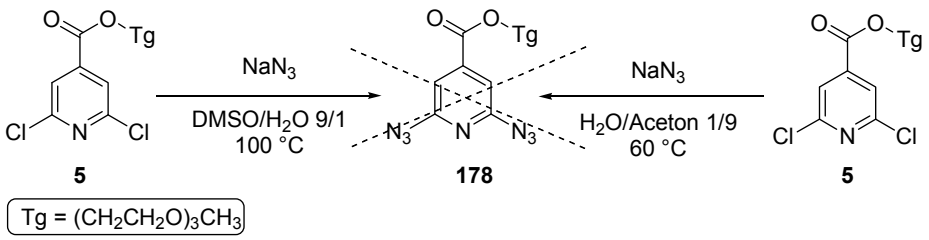


Schema 7–6: Versuch der *in situ* Generierung von 2,6-Pyridindiazid **173** mit anschließender Klick-Reaktion zum Produkt **177**.

7.2.3 Nucleophile Substitution am Aromaten

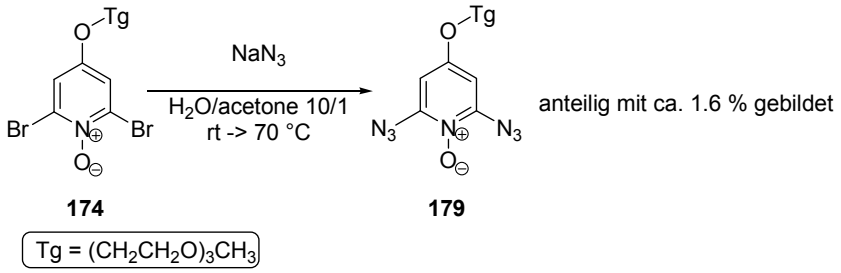
Azidionen stellen gute Nucleophile dar. Die nucleophile Substitution erschien daher in Verbindung mit elektronenarmen Heteroaromaten wie Pyridinen, die über entsprechende Halogenfunktionalitäten verfügen, daher ein vielversprechender Ansatz für die Einführung von Azidfunktionalitäten. Zudem werden in der Literatur Reaktionsprotokolle beschrieben, in denen Azidfunktionalitäten bei stark elektronenarmen Halopyridinen über eine nucleophile Substitution eingeführt worden sind (*vide infra*).[6,7,19]

Als Substrat wurde 2,6-Dichloropyridinester **5** gewählt, der über eine elektronenziehende Estergruppe verfügt und daher das Substrat für die nucleophile Substitution aktiviert. Reaktionsführung in wässrigem Aceton bei 60 °C[6,7,19] und bei höherer Temperatur von 100 °C in wässrigem DMSO führten jedoch nicht zu der nachweisbaren Bildung des Azidproduktes **178** (Schema 7–7).



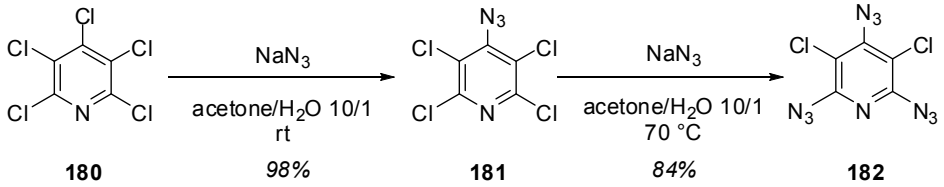
Schema 7–7: Versuch der nucleophilen Substitution am elektronenarmen Pyridinderivat **5**.

Das bereits in der Kreuzkupplung verwendete elektronenarme *N*-Oxid **174** wurde ebenfalls unter den Bedingungen der nucleophilen Substitution umgesetzt. Nach erfolgreicher Einführung der Azidfunktionalitäten sollte dieses in einer Klick-Reaktion weiter umgesetzt und im späteren Syntheseverlauf zum Pyridinderivat reduziert werden. In der komplexen Produktmischung konnte die Masse des Azids **179** zwar einem Peak in der HPLC-MS zugeordnet werden, jedoch besaß dieser nur eine geringe Intensität von ca. 1.6 % im Reaktionsgemisch (Detektion in der HPLC-MS über UV/vis).



Schema 7–8: Nucleophilen Substitution an dem *N*-Oxid **174**. Neben einer Reihe von anderen Verbindungen konnte das 2,6-Pyridindiazid **179** nur in Spuren anhand der Masse in der HPLC-MS nachgewiesen werden.

Da die bisherigen Versuche der Darstellung von Pyridinaziden missglückt waren und wenig erfolgsversprechend schienen, fiel die Substratwahl auf Pentachloropyridin **180**, dessen nucleophile Substitution zu Pyridinaziden bereits in der Literatur beschrieben ist.[19] *Chapyshev* beschreibt die Möglichkeit, bei Pentachloropyridinen nur ein Chloratom in *para*-Stellung unter milden Reaktionsbedingungen durch ein Azidatom substituieren zu können und zum Produkt 4-Azidotetrachloropyridin **181** in 98% Ausbeute zu gelangen (Schema 7–9). Bei Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 70 °C wird das 2,4,6-Triazidodichloropyridin **182** in 84% Ausbeute erhalten.[5,6] Von *Lathi* und Mitarbeitern konnte letztere Reaktion sogar in 94% Ausbeute durchgeführt werden.[7] Unter Verwendung des beschriebenen Reaktionsprotokolls wurde die Reaktion reproduziert und das 2,4,6-Triazidodichloropyridin **182** nach Umkristallisieren aus Ethanol in 82% Ausbeute in hoher Reinheit isoliert.



Schema 7–9: Stufenweise Umsetzung zu 2,4,6-Triazidodichloropyridin **182**.[19]

Auf Basis dieses vielversprechenden Reaktionsprotokolls wurde nun folgender Syntheseweg entworfen: Pentachloropyridin **180** sollte mit Cyanid als Nucleophil bei Raumtemperatur regioselektiv in Position 4 substituiert werden (**183**), wobei die höhere Reaktivität der Position 4 in der nucleophilen Substitution ausgenutzt wird (Abbildung 7–2).[20,21] Damit wäre diese Position für weitere nucleophile Angriffe blockiert. Die Cyanidfunktionalität sollte sauer zur Carboxylfunktion (**184**) hydrolysiert und dann verstert werden (**185**). Die Esterfunktionalität als elektronenziehende Gruppe aktiviert das Pyridinderivat **185** für weitere nucleophile Substitutionen mit Azidionen in Position 2 und 6.

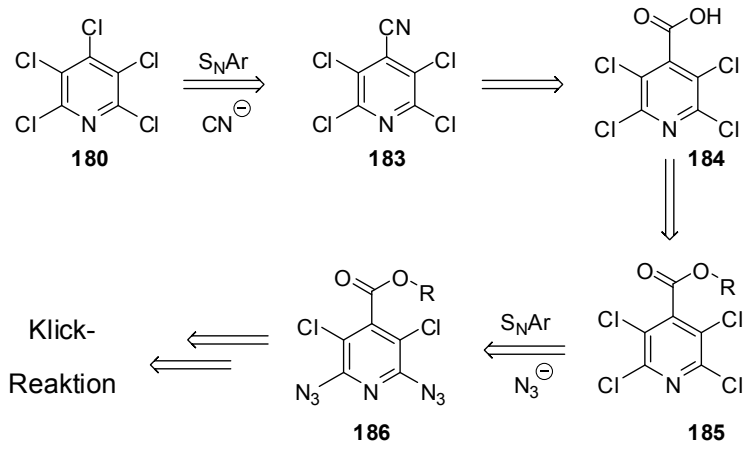
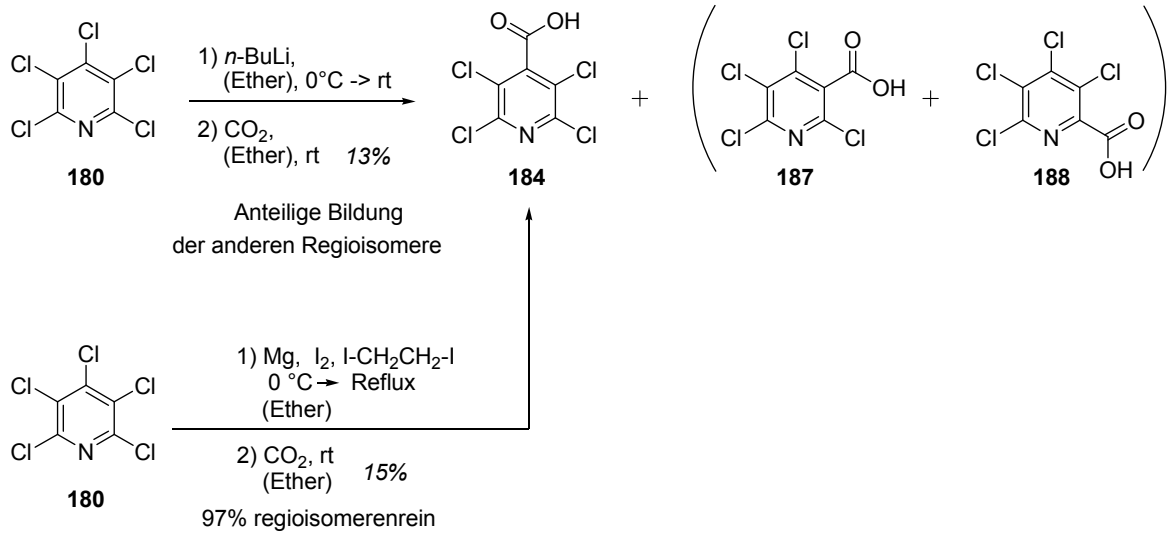


Abbildung 7–2: Syntheseschema der Darstellung eines 2,6-Diazidodichloropyridin-Derivats.

Zunächst wurde in Anlehnung an das Reaktionsprotokoll von *Chapyshev*[7,19] bei Raumtemperatur in wässrigem Aceton mit Natriumcyanid gerührt. Als keine Reaktion zu beobachten war, wurde die Reaktionstemperatur auf 70 °C erhöht. Es konnte kein Umsatz festgestellt werden. Auch in wässrigem DMSO bei 110 °C Reaktionsführung über Nacht konnte keine Reaktion beobachtet werden. Daher wurde dieser Reaktionsweg verworfen und basierend auf dem Pentachloropyridin ein anderer Syntheseweg für den Zugang zu **186** entwickelt.

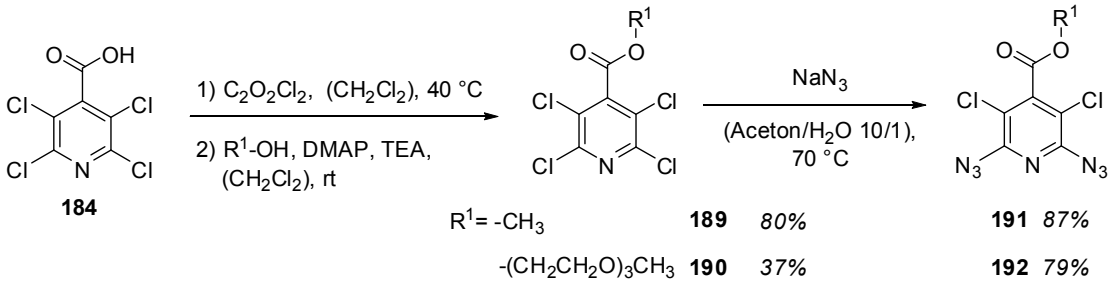
Wakefield und Mitarbeiter beschreiben die Darstellung von 2,3,5,6-Tetrachloro-4-carboxypyridin **184** auf zwei Arten: Umsetzung von Pentachloropyridin **180** mit *n*-BuLi gefolgt von der Umsetzung mit CO_2 zu **184** (Schema 7–10).[22] Die Lithiierung erfolgt hierbei laut Literatur in Diethylether hauptsächlich in Position 4. In Konkurrenz wird das Regioisomer mit der Carboxylgruppe in Position 3 mit bis zu 22% Anteil gebildet (**187**), das Regiosisomer mit der Carboxylgruppe in Position 2 (**188**) in vernachlässigbaren Mengen. Alternativ kann Pentachloropyridin selektiv in Position 4 mit Magnesium zu 2,3,5,6-Tetrachloro-4-pyridylmagnesiumchlorid überführt werden, das dann nach Umsetzung mit CO_2 das 2,3,5,6-Tetrachloro-4-carboxypyridin **184** ergibt.



Schema 7–10: Metallierung gefolgt von der Reaktion mit CO_2 um zu Verbindung **184** zu gelangen.[22]

Nach Optimierung des Reaktionsprotokolls wurde die Lithiierung in einem 1:1 Gemisch aus THF und Diethylether durchgeführt (in Diethylether zeigte sich eine geringere Regioselektivität), die Überführung in das Grignard-Reagenz erfolgte mit Mg, Iodkristallen und 1,2-Dibromethan in Diethylether (Schema 7–10). Die metallierten Spezies wurden mit trockenem CO_2 abgefangen und in das 2,3,5,6-Tetrachloro-4-carboxypyridin überführt. Bei der Umsetzung mit *n*-BuLi wurde die Entstehung des anderen Regioisomers **187** mit der Carboxylgruppe in Position 3 mit einem Anteil von 29% über HPLC-UV/vis festgestellt (Literaturwert: 22%),[22] während die Verbindung **184** über die Darstellungsreaktion mit Mg mit über 97.7% regioisomerenrein vorlag. Der Grignardreaktion ist somit aufgrund der viel höheren Regioselektivität der Vorrang zu geben.

Die Veresterung der Carbonsäure **184** mit dem Oligo(ethylenglycol)alkohol **6** mit *N,N′*-Diisopropylcarbodiimid (DIC) als Kupplungsreagenz und DMAP als Katalysator misslang. Die Überführung in das Säurechlorid mit Oxalylchlorid gefolgt von der Umsetzung mit Methanol oder Oligo(ethylenglycol)alkohol **6** unter Katalyse von DMAP lieferte den Methylester **189** in 80% Ausbeute, der entsprechende Ester des Oligo(ethylenglycol)alkohols **190** konnte nur in 37% Ausbeute erhalten werden (Schema 7–11).



Schema 7–11: Bildung des Esters nach Aktivierung der Carbonsäure mit Oxalylchlorid gefolgt von der nucleophilen Substitution mit NaN_3.

In Abbildung 7–3 (oben) ist das ^{13}C-NMR-Spektrum des Esters **190** abgebildet. Es zeigt deutlich das vorrangige Vorliegen des gewünschten symmetrischen Produkts **190** und in nur geringen Mengen dessen *meta*-Regioisomers **187** (rot hinterlegt). In wässrigem Aceton folgte die nucleophile Substitution mit NaN_3 an dem Ester **190**, die das Produkt **192** in 79% Ausbeute lieferte. Der entsprechende Methylester **191** konnte in 87% Ausbeute erhalten werden.

Mit der Substitution der zwei Chloratome gegen zwei Azidfunktionalitäten geht eine deutliche chemische Verschiebung der Aromatensignale im ^{13}C-NMR-Spektrum einher wie der Vergleich der beiden Spektren der Abbildung 7–3 deutlich macht. Die Signale, die dem nur sehr geringen Anteil an regioisomeren Nebenprodukten zuzuordnen sind, sind rot markiert. In der ESI-MS konnte die Masse des Azids **192** ebenfalls eindeutig nachgewiesen werden.

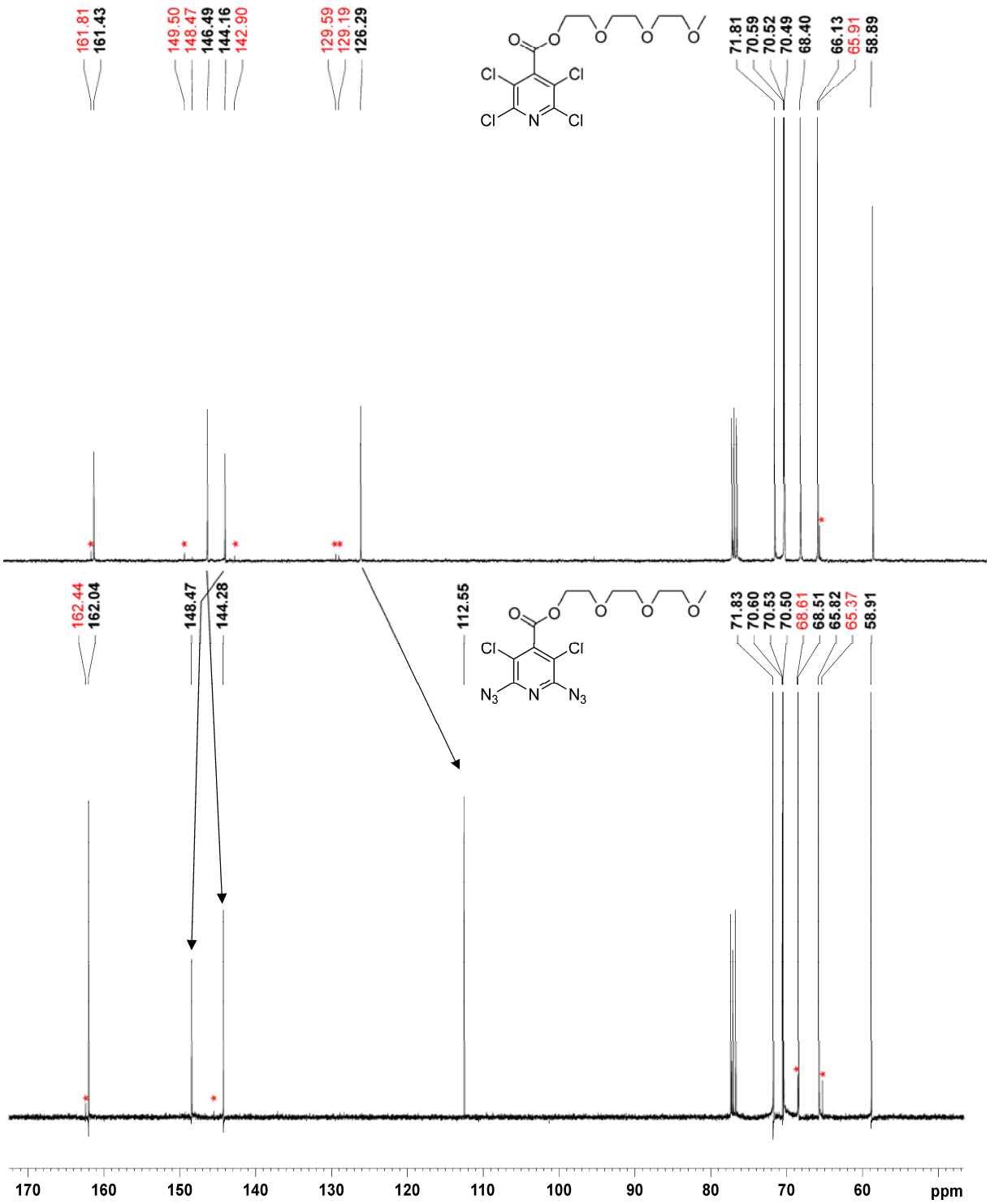
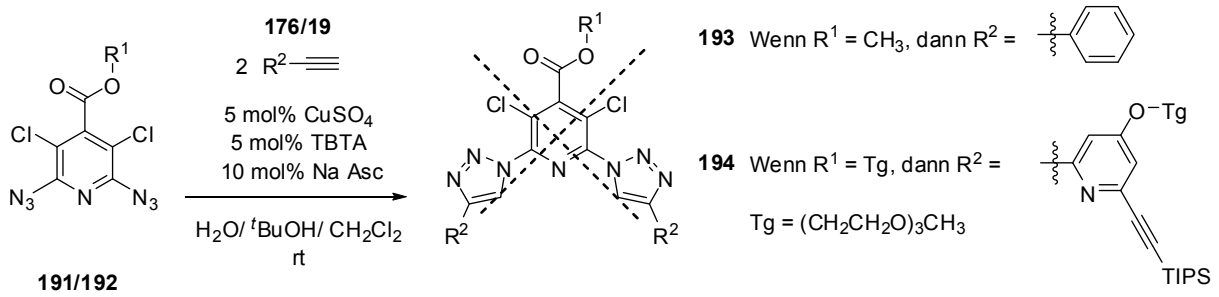


Abbildung 7–3: ^{13}C-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 27 °C) des Tetrachloropyridin-Esters **190** und die chemisch verschobenen Signale des entsprechend substituierten Produkts **192**. Die Signale des in geringen Mengen vorliegenden *meta*-Regioisomers sind rot markiert (soweit auffindbar).

Nachfolgend wurde untersucht, wie effektiv die generierten Pyridindiazide **191** und **192** in einer Klick-Reaktion mit Arylacetylenen umgesetzt werden können. Im Gegensatz zu der sonst so effektiv ablaufenden Klick-Reaktion konnte in der Reaktion von **191** mit

Phenylacetylen **176** unter Verwendung des vielseitig erprobten Klick-Reaktionsprotokolls mit $CuSO_4$, Natriumascorbat und TBTA kein Produkt **193** isoliert werden. Auch in der Klick-Reaktion von **192** mit dem monogeschützten 2,6-Diethynylpyridin **19**, in der beide Kupplungskomponenten löslichkeitsvermittelnde Gruppen tragen, entstanden zahlreiche nicht voneinander trennbare oder charakterisierbare Verbindungen.



Schema 7–12: Fehlgeschlagene Umsetzung in einer Klick-Reaktion zu den Triazolprodukten **193** und **194**.

In der LC-MS der Substanzgemische konnten weder die Massen der Triazolprodukte noch die der monogekuppelten Zwischenprodukte detektiert werden. ^{1}H- und ^{13}C- NMR gaben aufgrund der vorliegenden Substanzgemische keinen Aufschluss über die Art der vorliegenden Verbindungen sowie mögliche Reaktionen, die abgelaufen sein könnten. Das Misslingen der Klick-Reaktion unter der Bildung zahlreicher Nebenprodukte könnte auf folgende Punkte zurückgeführt werden:

1. Die Pyridindiazide **191** und **192** sind aufgrund des Substituentenmusters so elektronenarm, dass sie in einer Klick-Reaktion zu langsam reagieren und stattdessen Nebenreaktionen eingehen oder zerfallen.
2. Denkbar ist das Vorliegen eines wie eingangs besprochenen Gleichgewichts zwischen Azid- und Tetrazoltautomer, das auf der Seite des Tetrazols liegt. Dieses verhindert durch sterische Überladung die Weiterreaktion der Azidfunktionalität in einer Klick-Reaktion (Abbildung 7–4).[15]

[15] Eine genauere Untersuchung hinlänglich des Vorliegens eines Tetrazoltautomers mit beispielsweise temperaturabhängiger ^{1}H-NMR-Spektroskopie erfolgte nicht. Da die Tetrazolbildung stark von der Polarität der Umgebung und der Temperatur abhängt[17] und die Polarität des Reaktionsmediums der Klick-Reaktion schwer abzuschätzen ist, wäre eine Übertragung der gewonnenen Ergebnisse sehr fragwürdig gewesen.

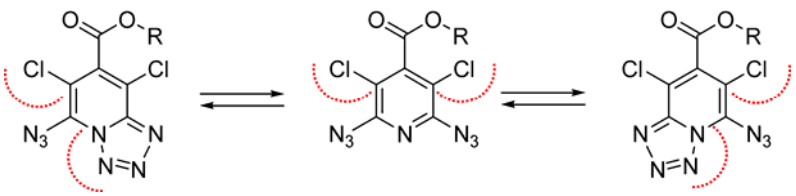


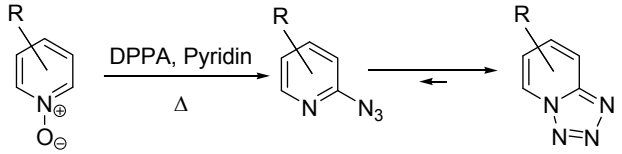
Abbildung 7–4: Sterische Hinderung aufgrund der Azid-Tetrazol-Tautomerie sowie der benachbarten Chloratome.

3. Aufgrund der benachbarten Chloratome ist die Azidfunktionalität sterisch so überladen, dass eine Umsetzung über die Klick-Reaktion nicht erfolgen kann. Dies wird vor allem bei der Betrachtung des Mechanismus der Klick-Reaktion deutlich, der über sterisch anspruchsvolle Zwischenstufen verläuft (vergleiche hierzu mit dem Reaktionsmechanismus der Klick-Reaktion in Abschnitt 2.2.2). Diese Problematik der sterischen Hinderung der Klick-Reaktion wird von *Tornøe* und *Meldal* in ihrem Übersichtsartikel diskutiert.[23]

Wegen der potentiellen sterischen „Überladung" der *ortho*-Position der Pyridinazide wurde, wie nachfolgend beschrieben, versucht, diese ausgehend von Pyridin-*N*-Oxiden darzustellen.

7.2.4 Überführung von Pyridin-*N*-Oxiden in 2-Azidopyridine

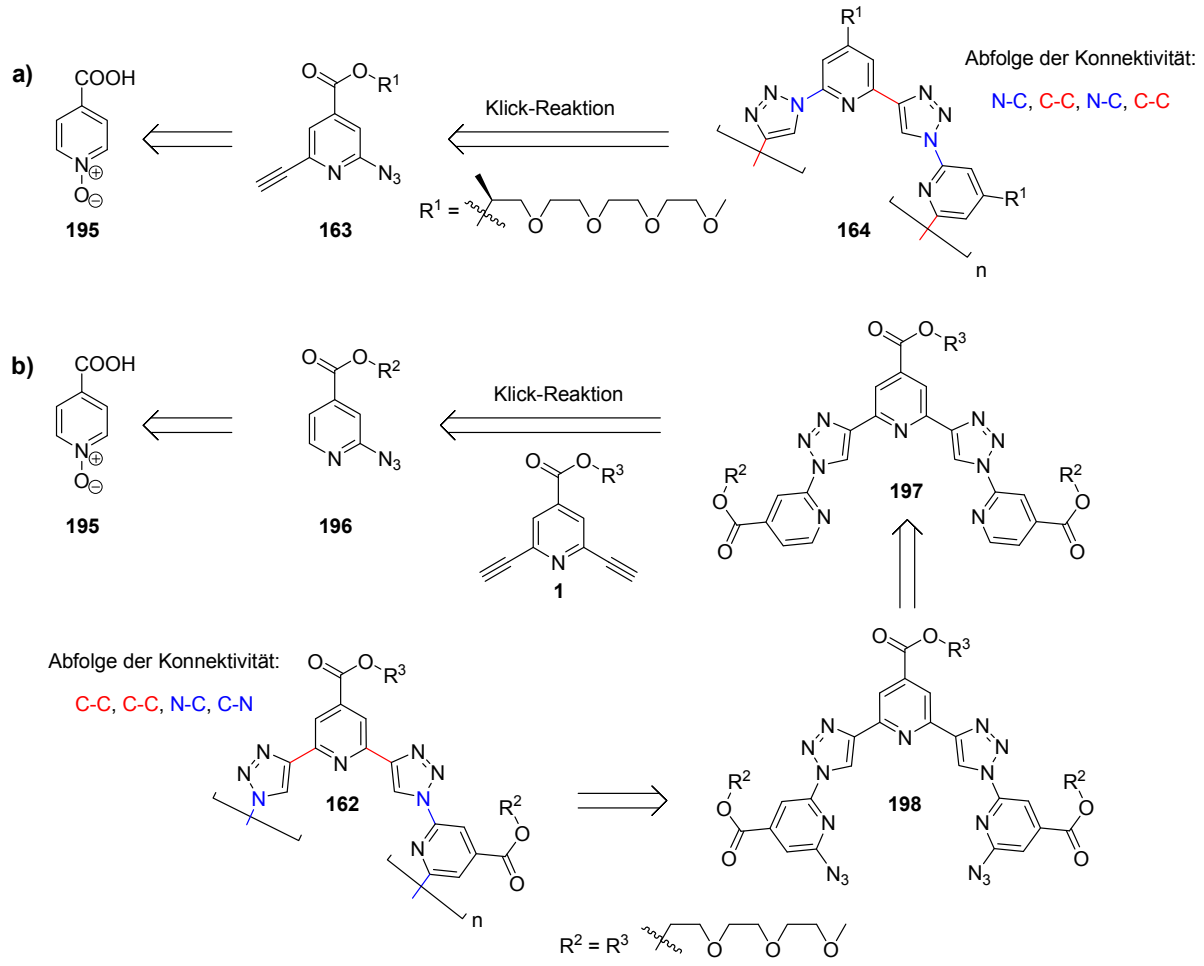
Während der Arbeiten auf diesem Gebiet erschien eine Veröffentlichung von *Keith*, die die effiziente Synthese von verschiedenen Pyridin-2-aziden unter Verwendung eines einfachen Reaktionsprotokolls beschreibt. Pyridin-*N*-Oxide werden mit Diphenylphosphorylazid (DPPA) in einer 1-Stufenreaktion zu Pyridin-2-aziden umgesetzt, die wiederum im tautomeren Gleichgewicht mit dem entsprechenden Tetrazolo[1,5-α]pyridin vorliegen.[8]



Schema 7–13: Synthese von Pyridin-2-aziden die im Gleichgewicht mit Tetrazolo[1,5-α]pyridin vorliegen.

Aufgrund der schwierigen Darstellung von 2,6-Pyridindiaziden (**161** oder **163**) sollte die Möglichkeit überprüft werden, ob Oligomer- oder Polymerstränge über Pyridin-2-azide nach dem Syntheseweg von *Keith* darstellbar sind. Hierbei ist die Darstellung eines Oligomer- oder

Polymer-Rückgrats mit alternierenden Triazol-*alt*-Pyridin-Einheiten über zwei verschiedene Reaktionswege denkbar:



Schema 7–14: Synthesewege a) und b) der Darstellung von oligomeren oder polymeren Strängen mit dem gleichen Triazol-Pyridin-Rückgrat, jedoch unterschiedlicher Konnektivität.

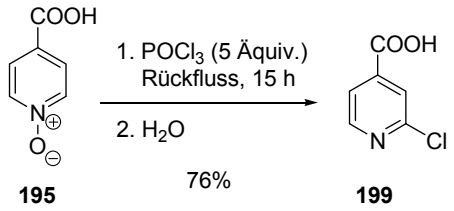
In dem oberen Syntheseweg **a)** in Schema 7–14 wird der Monomerbaustein **163**, der eine Azid- und Acetylenfunktionalität beinhaltet, ausgehend von dem Pyridin-*N*-oxid **195** dargestellt. Denkbar ist eine AB-Polymerisation zu dem Polymerstrang **164**, der (wie in Schema 7–1 bereits dargestellt wurde) eine Konnektivität der Pyridin-*alt*-Triazol-Ringe der Reihenfolge C-C, C-C, N-C, C-N usw. besitzt.

In dem unteren Syntheseweg **b)** wird das Pyridin-2-azid **196** ausgehend von dem *N*-Oxid **195** dargestellt. Dieses soll in einer Klick-Reaktion mit dem 2,6-Diethynylpyridin **1** zu der Verbindung **197** umgesetzt werden. Diese den BTP-Strukturen sehr ähnliche Verbindung besteht aus einem zentralen Pyridinring, an den über zwei 1,4-verknüpfende Triazolringe jeweils ein Pyridinringe angebunden sind. Daher ergibt sich der Name 2,6-Bis(1-(2-pyridyl)-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin, kurz BPTP. In der aus alternierenden Einheiten von Pyridin- und

Triazol-Ringen bestehenden BPTP-Verbindung **197** sollten die heteroaromatischen Ringe im Strang so ausgerichtet sein, dass freien Elektronenpaare der N-Atome aller benachbarten Heteroaromaten voneinander wegzeigen um die Abstoßung zu minimieren. Es resultiert daher eine starre, hufeisenförmige Struktur, in der die Rotation entlang aller ringverknüpfenden Bindungen restriktiert ist. Um zu makromolekularen Strukturen zu gelangen, sollen die beiden Pyridinring-Enden in *N*-Oxide und anschließend in die Pyridin-2-azid-Funktionalitäten (**198**) überführt werden. An den beiden Azid-Enden könnte ein bidirektionales Wachstum mit dem 2,6-Diethynylpyridin **1** zu oligomeren oder polymeren Strukturen erfolgen, die das rigide Rückgrat **162** besitzen. In der Konnektivität ergibt sich die Bindungsabfolge C-C, C-C, N-C, C-N.

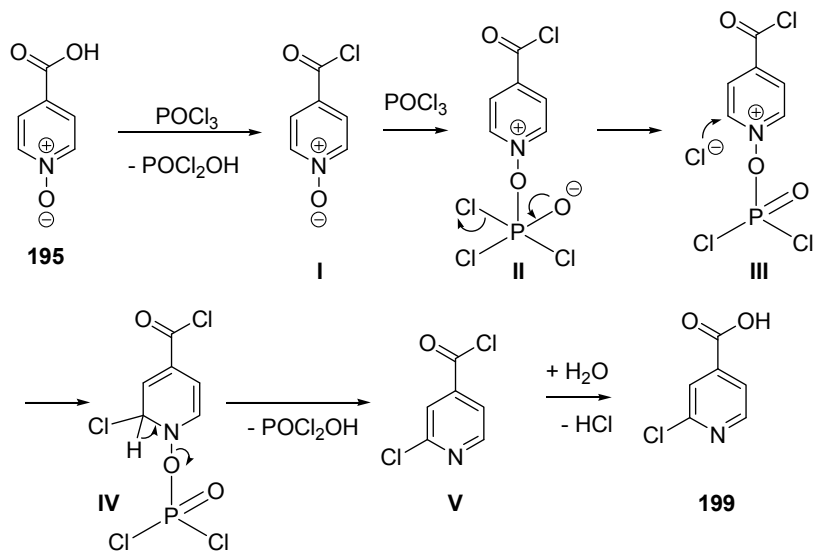
7.2.4.1 Synthese eines bifunktionalen Monomerbausteins

Bei der Synthese des bifunktionalen Monomerbausteins 2-Acetylen-6-azidopyridin **163** wurde von 4-Carboxypyridin-*N*-oxid **195** ausgegangen. Dieses wurde mit Phosphorylchlorid in 2-Chlor-4-carboxypyridin **199** in 76% Ausbeute überführt.



Schema 7–15: Überführung des 4-Carboxypyridin-*N*-oxids **195** in die Chlorverbindung **200**.

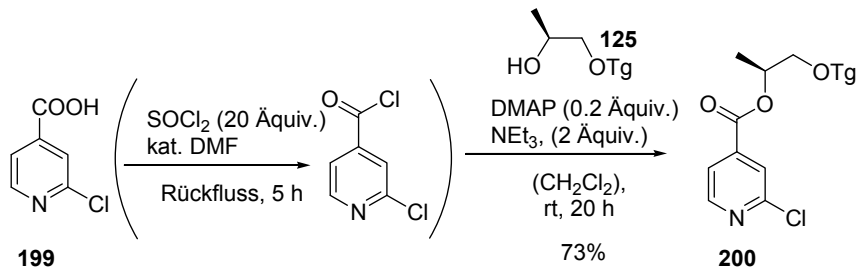
Hierbei handelt es sich um eine nucleophile Substitution am Aromaten nach vorheriger Aktivierung durch die Bildung eines Phosphorsäureester-Derivats. Phosphorylchlorid dient bei der Umsetzung von **195** zu **199** als Chloridionendonor und Aktivator. Der Mechanismus der Überführung des Pyridin-*N*-oxids **195** zu der Chlorverbindung **199** ist in Schema 7–16 dargestellt.



Schema 7–16: Reaktionsmechanismus der Umsetzung von 4-Carboxypyridin-*N*-oxid **195** mit Phosphorylchlorid zu **199**.

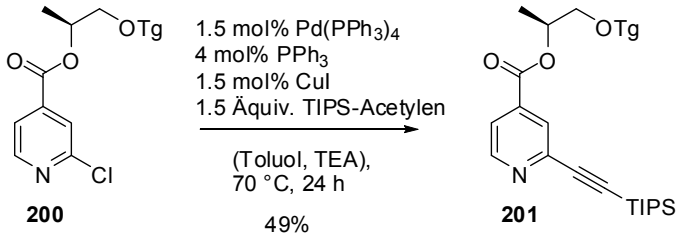
Unter den Reaktionsbedingungen wird die Carbonsäure **195** zunächst in das Säurechlorid **I** überführt. Die nucleophile Substitution in *ortho*-Stellung zum Stickstoffatom des Pyridinrings macht den Einsatz des Pyridins als *N*-Oxid erforderlich. Das negativ geladene Sauerstoffatom des *N*-Oxids greift am partiell positiv geladenen Phosphoratom des Phosphorylchlorids an unter Ausbildung eines Phosphorsäureesters (**II**). Das abgespaltene Chloridion greift selektiv an der benachbarten, elektronisch durch Ausbildung des Phosphorsäureesters aktivierten *ortho*-Position des Pyridinrings an (**III**). Durch die Addition wird der aromatische Zustand des Systems aufgehoben (**IV**) und nach Deprotonierung einhergehend mit der Abspaltung des Phosphorsäurerests kommt es zur Rearomatisierung (**V**). Bei der Aufarbeitung wird mit Wasser zu **199** hydrolysiert und von Phophorsäureresten abgetrennt.

Durch Kochen mit Thionylchlorid wurde **199** in das Säurechlorid überführt und dann mit dem chiralen Oligo(ethylenglycol)-Alkohol **125** zu dem chiralen Ester **200** unter vollständigem Erhalt der *S*-Konfiguration in 76% Ausbeute umgesetzt (Schema 7–17; Nachweis der Enantiomerenreinheit über chirale HPLC).



Schema 7–17: Veresterung der Carbonsäure **199** mit der chiralen Seitenkette **125** unter vollständigem Erhalt der *S*-Konfiguration.

Es folgte eine *Sonogashira*-Kupplung des 4-Carboxy-2-Chlorpyridins **200** mit TIPS-Acetylen unter Palladium(0)-Katalyse. Das TIPS-geschützte 2-Pyridinacetylen **201** wurde in 49% Ausbeute erhalten (Schema 7–18).



Schema 7–18: *Sonogashira*-Kreuzkupplung mit TIPS-Acetylen unter Pd(0)-Katalyse.

Das ^{1}H-NMR der Verbindung **201** mit den Zuordnungen der Signale ist in Abbildung 7–5 dargestellt und zeigt dessen hohe Reinheit an. Die relative Größe der Signale sowie deren chemische Verschiebungen entsprechen der Struktur **201**. Die drei Aromatensignale erscheinen bei 8.70 ppm, 7.94 ppm und 7.74 ppm mit einer relativen Signalstärke von je 1. Das Proton *4* des Chiralitätszentrums der Seitenkette ergibt bei 5.36 - 5.30 ppm ein Multiplett, und die Methylgruppe des chiralen Zentrums erscheint bei 1.35 ppm als Dublett. Die Protonen der TIPS-Schutzgruppe ergeben bei 1.13 ppm ein Singulett mit einem Integral der relativen Größe von 21.

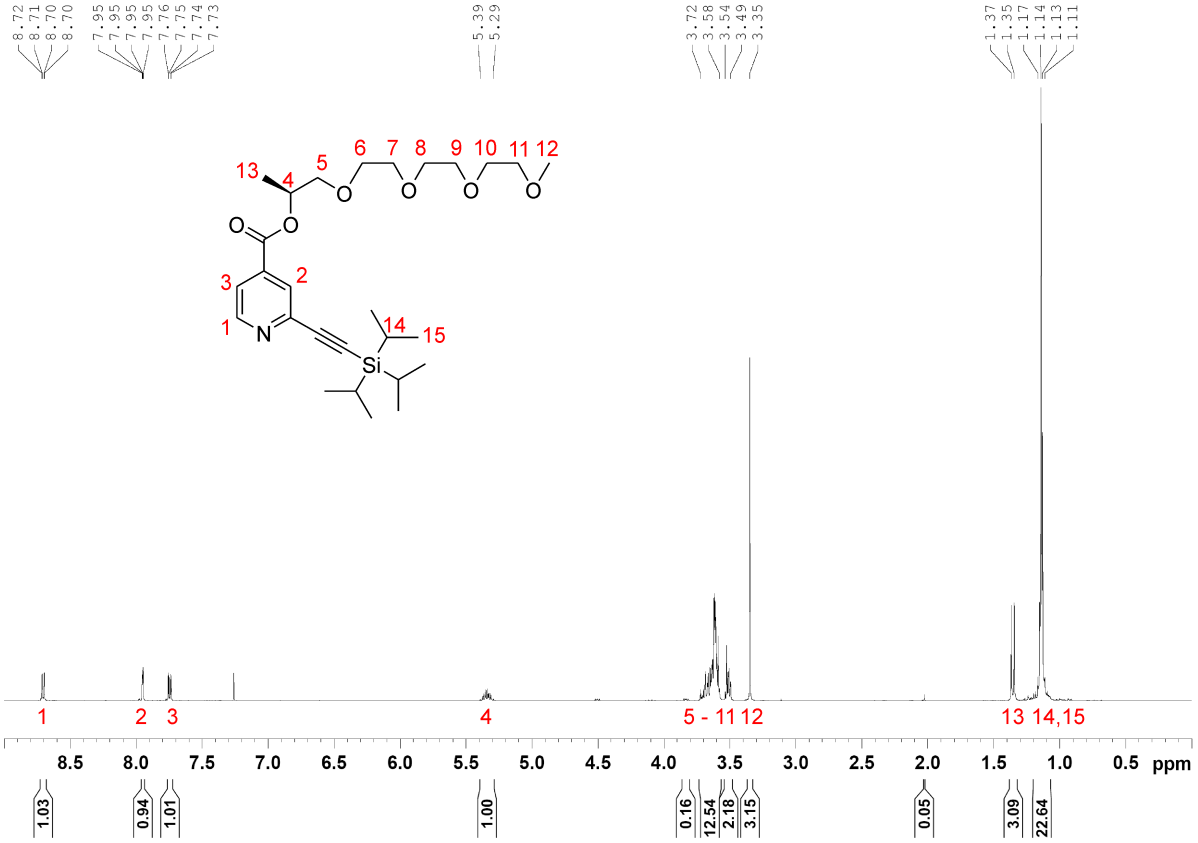
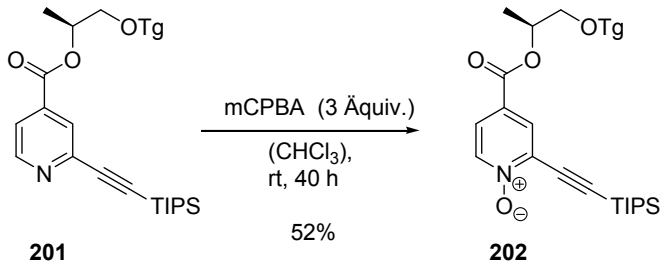


Abbildung 7–5: ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **201** ($CDCl_3$, 27 °C).

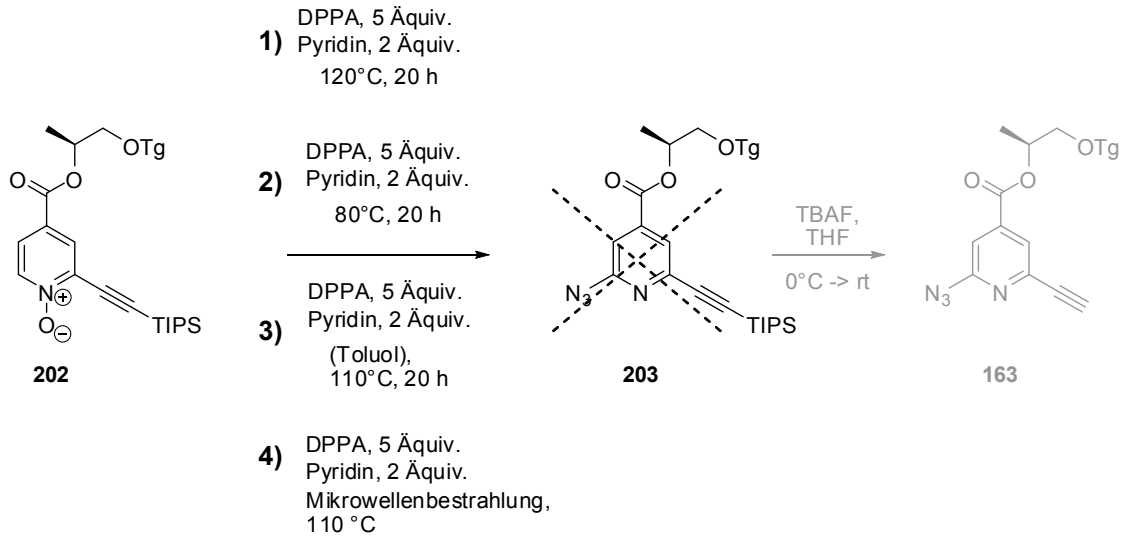
Die Verbindung **201** sollte in das entsprechende Pyridin-*N*-Oxid **202** überführt und dann mit DPPA zu dem Pyridin-2-azid **163** umgesetzt werden. Während die Oxidation mit *in situ* aus TFA und H_2O_2 gebildeter Persäure zahlreiche Nebenprodukte generierte, konnte das *N*-Oxid **202** durch Reaktion mit 3 Äquivalenten mCPBA in 52% Ausbeute erhalten werden (Schema 7–19).



Schema 7–19: Überführung der Verbindung **201** in das *N*-Oxid **202** mit mCPBA.

Die folgende Umsetzung zu dem Pyridin-2-azid **203** wurde mit DPPA unter verschiedenen Reaktionsbedingungen in Reinsubstanz, mit Toluol als Lösungsmittel, bei varriierender Reaktionstemperatur von 80 °C - 120 °C sowie unter Mikrowellenbestrahlung bei 110 °C durchgeführt (Schema 7–20). Der Reaktionsmechanismus der Überführung von Pyridin-*N*-

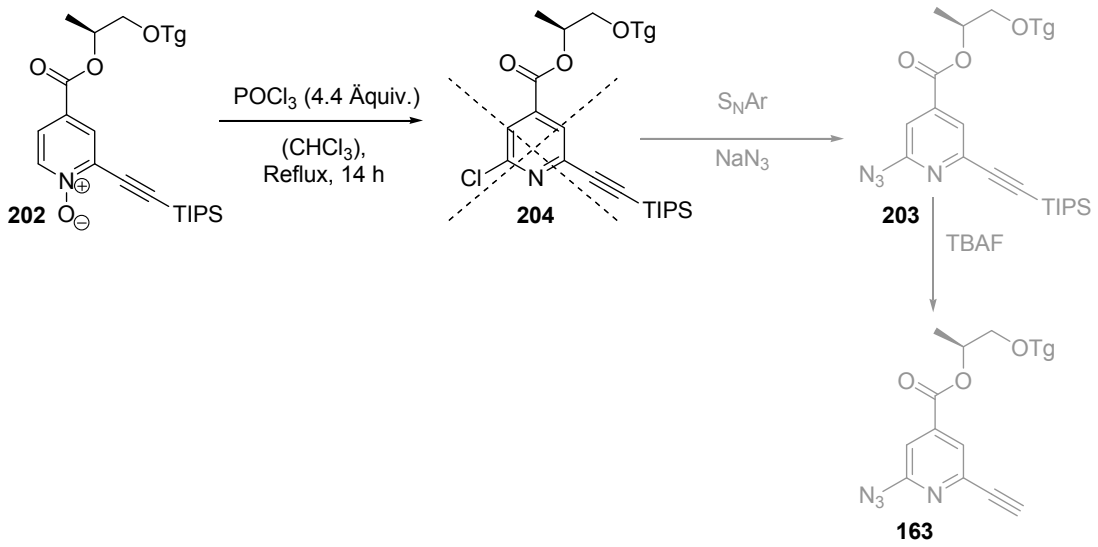
Oxiden in Pyridin-2-azide ist identisch zu der Umsetzung mit $POCl_3$ (vgl. Schema 7–16).[8,11,24] Allerdings konnte aus den verschiedenen Reaktionsansätzen kein Produkt **203** isoliert werden.



Schema 7–20: Versuche, das *N*-Oxid **202** unter verschiedenen Reaktionsbedingungen in das Pyridin-2-azid **203** zu überführen. Dieses wäre anschließend durch Abspaltung der TIPS-Schutzgruppe mit TBAF weiter zu der Zielverbindung **163** umgesetzt worden.

In den Reaktionsansätzen entstanden zahlreiche Verbindungen, deren Strukturen nicht mit der NMR-Spektroskopie aufgeklärt werden konnten. Die Massen der Ausgangsverbindung **202** oder des Produkts **203** der Reaktionen konnten nicht in der ESI-MS oder UPLC-MS detektiert werden. Eine Erklärung der Bildung von Nebenprodukten könnte die Abspaltung der TIPS-Schutzgruppe unter den hohen Reaktionstemperaturen sein, die dann weitere Reaktionen des Acetylens mit dem DPPA nach sich zieht. Ebenfalls könnte der Ester unter diesen Reaktionsbedingungen gespalten werden.

Diese Theorie unterstützt auch der misslungene Versuch, das *N*-Oxid **202** durch Umsetzung mit $POCl_3$ in die Chlorverbindung **204** zu überführen. Weiteres Syntheseziel wäre gewesen, die Verbindung **204** in einer darauf folgenden nucleophilen Substitution mit NaN_3 zu dem Pyridin-2-azid **203** umzusetzen und nach Abspaltung der TIPS-Schutzgruppe die Zielverbindung **163** zu erhalten.



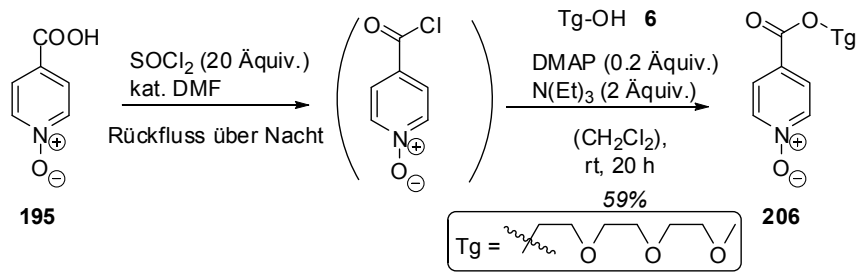
Schema 7–21: Versuch der Überführung der Verbindung **202** in **204** durch Reaktion mit $POCl_3$.

Letztlich konnte die Verbindung **163** über die geschilderten Reaktionswege nicht dargestellt werden und daher wurde die Synthese der oligomeren oder polymeren Strukturen mit der in Schema 7–14 **b)** abgebildeten Konnektivität über den Baustein **163** nicht weiter verfolgt.

7.2.4.2 Synthese neuartiger rigider BPTP-Strukturen

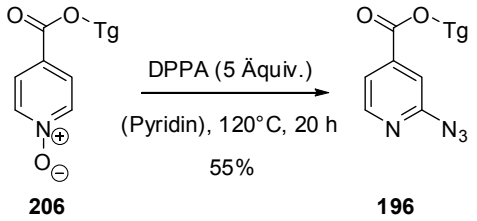
Die Synthese von oligomeren oder polymeren Architekturen aufbauend auf den in Schema 7–14 dargestellten 2,6-Bis(1-(2-pyridyl)-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-Strukturen (BPTP) geht auf das 2-Azidopyridin **196** als Schlüsselbaustein zurück. Dessen Synthese ist eng angelehnt an die Publikation von *Keith*, in der die Synthese von 2-Azidopyridinen bzw. Tetrazolo[1,5-α]pyridinen ausgehend von Pyridin-*N*-Oxiden beschrieben wird.[8] Jedoch verfügen die Substrate darin über keine (labile) Esterfunktionalität. Zunächst wurde daher untersucht, ob die Reaktion mit der Estergruppe kompatibel ist und nicht wie im Fall der Umsetzung von **202** zu **203** eine Zersetzung des Startmaterials zur Folge hat. Anschließend sollte überprüft werden, ob eine Klick-Reaktion mit 2-Azidopyridin **196** effizient durchführbar ist, da die Problematik des Vorliegens eines Gleichgewichts zwischen Azid- und Tetrazolfünfring besteht (vgl. Abbildung 7–1).[11-15]

Das schwerlösliche 4-Carboxypyridin-*N*-oxid **195** wurde durch Reaktion mit Thionylchlorid als Carbonsäurechlorid aktiviert und mit dem Oligo(ethylenglycol)-Alkohol **6** als löslichkeitsvermittelnde Gruppe in 59% Ausbeute zu Verbindung **206** verestert (Schema 7–22).



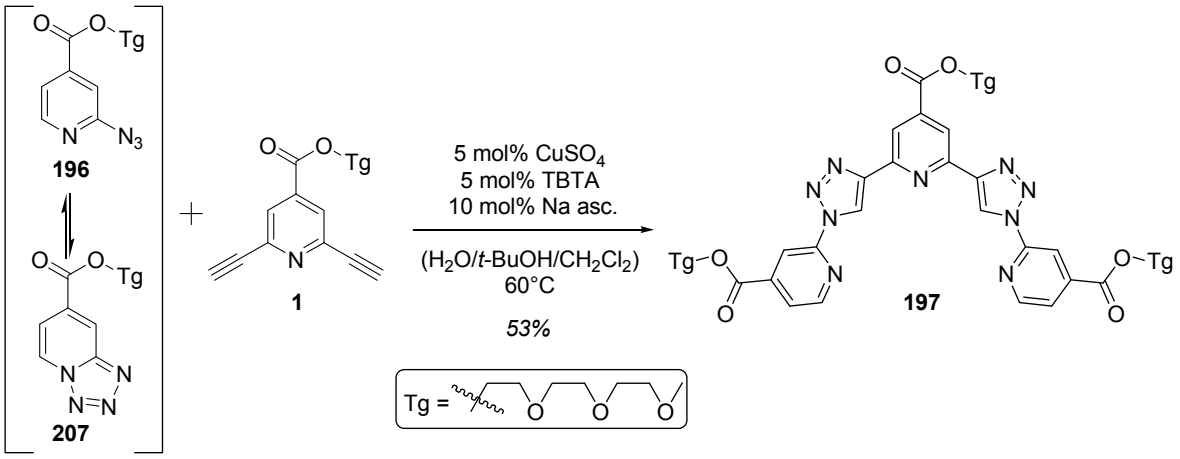
Schema 7–22: Veresterung des *N*-Oxids **195** mit dem Oligo(ethylenglycol)-Alkohol **6**.

Das *N*-Oxid **206** konnte mit DPPA nach dem Reaktionsprotokoll von *Keith* in das 2-Azidopyridin **196** in 55% Ausbeute überführt werden (Schema 7–23).[8]



Schema 7–23: Überführung des *N*-Oxids **206** in das Azid **196** mit DPPA.

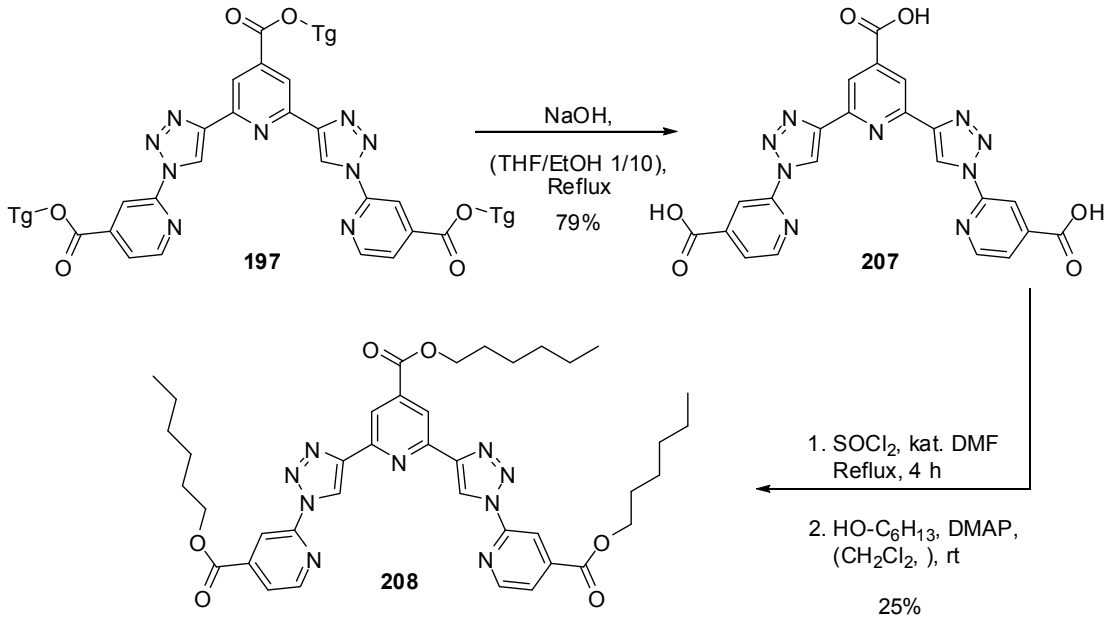
Unter Verwendung des bereits erarbeiteten Klick-Reaktionsprotokolls bestehend aus $CuSO_4$, Natriumascorbat und TBTA als Liganden wurde das Azid **196** mit dem 2,6-Diethynylpyridin **1** in 53% Ausbeute zu der Verbindung **197** umgesetzt (Schema 7–24). Für das Ablaufen der Klick-Reaktion wurde eine erhöhte Temperatur von 60 °C benötigt. Dies spricht für das Vorliegen eines Gleichgewichts zwischen dem 2-Azidopyridin **196** und dem Tetrazoltautomer **207**, das durch die Erhöhung der Temperatur auf die Seite des Azids verschoben werden muss.



Schema 7–24: Darstellung der Zielverbindung **197** über die Klick-Reaktion bei 60 °C Reaktionstemperatur.

Im Folgenden wurde untersucht, ob die BPTP-Verbindung **197** die eingangs geschilderte Vorzugskonformation einnimmt. Da hierbei die Röntgenkristallstrukturanalyse den besten Einblick in die Geometrie im Festkörper verschafft und zudem detaillierte Daten wie Bindungswinkel, Bindungslängen und Torsionswinkel liefert, wurde versucht, Kristalle vom BPTP **197** zu erhalten. Bedingt durch die Fehlordnung der Triethylenglycol-Seitenketten der Verbindung **197** konnten jedoch keine Kristalle hinreichend guter Qualität erhalten werden, die eine Strukturaufklärung mit der Röntgenkristallstrukturanalyse zugelassen hätten.

Daher wurden die Oligo(ethylenglycol)-Seitenketten von BPTP- **197** in einer basischen Verseifung durch Refluxen mit Natronlauge abgespalten (**207**), die Carbonsäure durch Überführung in das Säurechlorid mit Thionylchlorid aktiviert und nach der Versterung mit Hexanol BPTP- **208** erhalten (Schema 7–25). Bei der Umsetzung unter den genannten Bedingungen zeigte sich die Robustheit des BPTP-Gerüstes, das die stark basischen Bedingungen unter hohen Temperaturen bei der Verseifung und auch die stark sauren Bedingungen bei dem Refluxkochen mit Thionylchlorid bis auf die Veränderungen an der Peripherie unverändert überstand. Die kürzeren Hexylketten des BPTPs- **208** halten dessen Löslichkeit aufrecht für die Prozessierbarkeit, gleichzeitig senken sie den Grad der Fehlordnungen im Kristall und ermöglichen hierdurch, diesen mit der Röntgenkristallstrukturanalyse vermessen zu können.



Schema 7–25: Basische Verseifung des BPTPs **197** mit wässriger NaOH zu **207** gefolgt von der Veresterung mit Hexanol zu Verbindung **208**.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum der BPTP-Verbindung **208** mit den Zuordnungen der Signale ist in Abbildung 7–6 dargestellt und veranschaulicht dessen hohen Reinheitsgrad. Die chemische Verschiebung der Signale sowie die relativen Integralgrößen stimmen sehr gut mit der dargestellten Struktur überein.

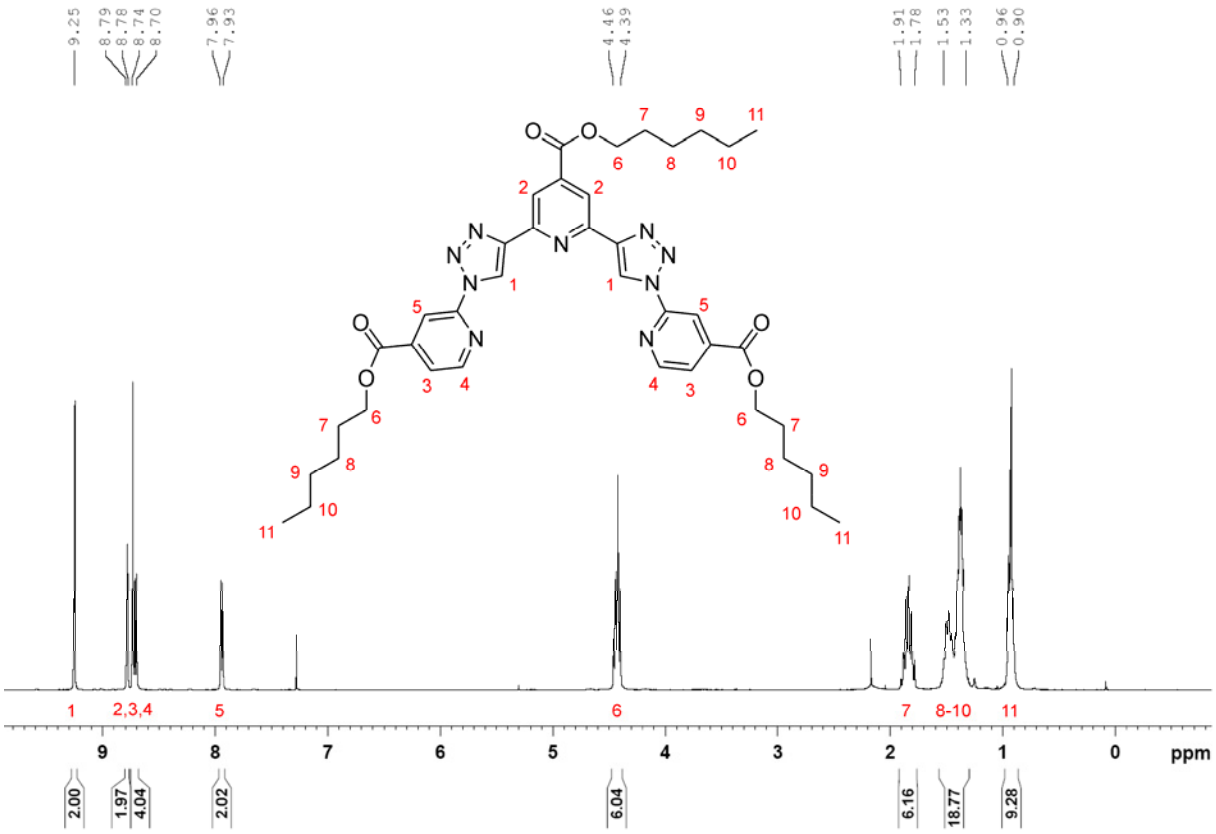


Abbildung 7–6: ^{1}H-NMR-Spektrum der Verbindung **208** ($CDCl_3$, 27 °C).

Weitere detaillierte Strukturinformationen konnten aus der Kristallstrukturanalyse des Kristalls gewonnen werden, der durch langsamens Eindiffundieren von Petrolether in eine Acetonlösung der BPTP-Verbindung **208** erhalten wurde.[16] Wie zu Beginn des Kapitels 7.2.4 geschildert, sollte die Verbindung BPTP- **208** theoretisch in einer rigiden hufeisenförmigen Konformation vorliegen, bei der die freien Elektronenpaare der N-Atome der benachbarten Heteroaromaten voneinander wegzeigen, also *anti* zueinander stehen (vgl. Abbildung 7–7).

[16] Durch Fehlordnungen der Seitenketten besitzt die Kristallstrukturanalyse nur eine mäßige Qualität (R = 12.2).

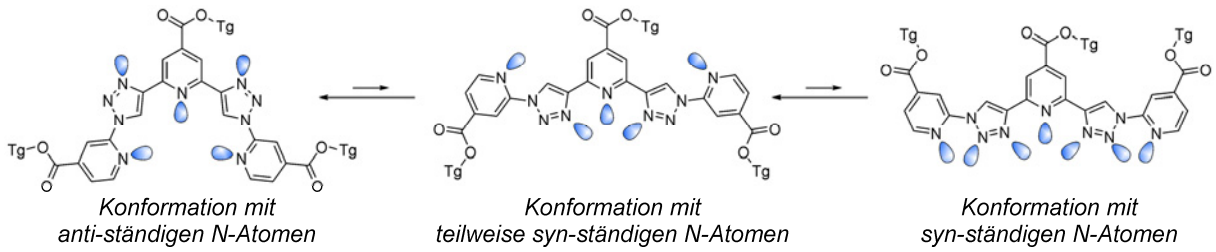


Abbildung 7–7: Konformationell Kontrolle durch die Abstoßung der freien Elektronenpaare der N-Atome benachbarter Aromatenringe.

Die Kristallstruktur der BPTP-Verbindung **208**, die in Abbildung 7–8 dargestellt ist, zeigt tatsächlich die eben geschilderten strukturellen Merkmale. Es liegt eine hufeisenförmige planare *anti-anti*-Konformation vor, in der die N-Atome benachbarter Aromatenringe voneinander wegzeigen. Auffällig im Vergleich zu den bisher diskutierten BTP-Strukturen (Abschnitt 4.5.1 und Abschnitt 4.6.2) ist, dass keine hohe innermolekulare Symmetrie vorliegt. Die Bindungslängen und Winkel der beiden Seiten des BPTPs **208** weichen zum Teil erheblich voneinander ab. So beträgt beispielsweise der Winkel $\alpha = 117.33°$, während $\alpha' = 113.93°$ ist. Auch die anderen Winkel unterscheiden sich zum Teil signifikant. Die Bindungslängen weichen auf beiden Seiten voneinander ab, wie anhand der Werte von $d_1 = 1.426$ Å und $d_{1'} = 1.479$ Å zu sehen ist. Zwar sind die Torsionswinkel ϑ alle ungleich, besitzen aber nur sehr kleine absolute Werte von max. $\vartheta_1' = -5.41°$. Die BPTP-Verbindung **208** ist damit nahezu planar.

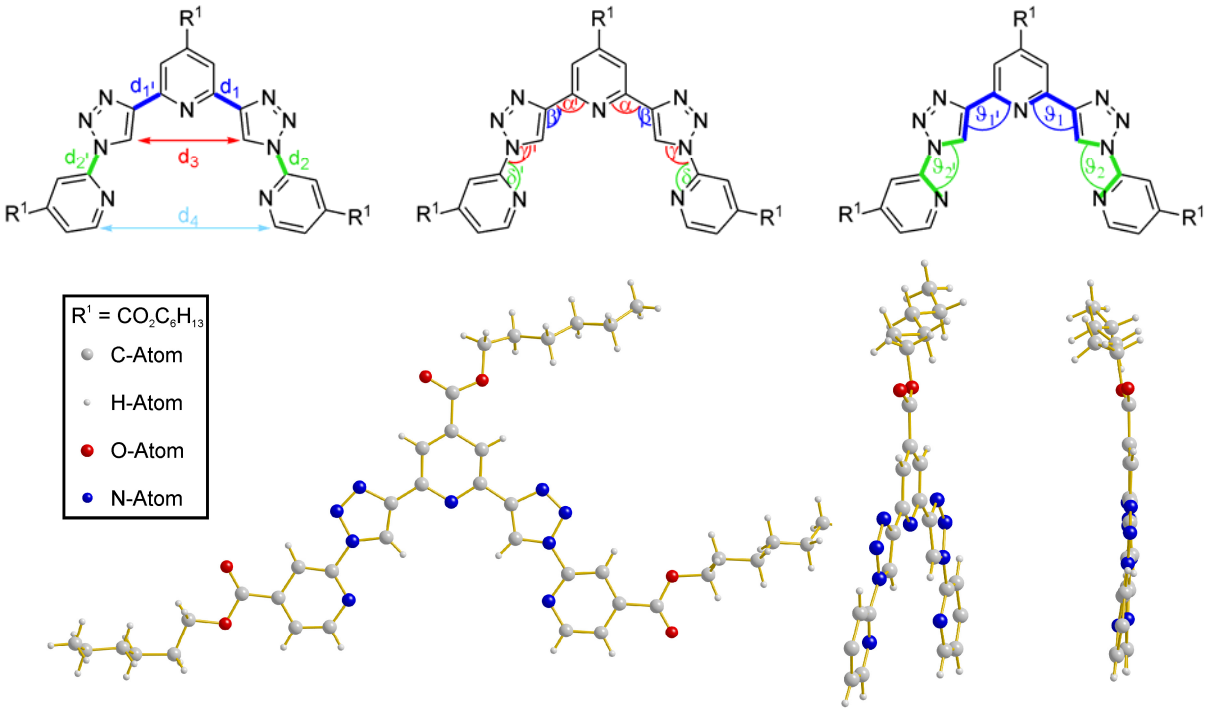


Abbildung 7–8: Bindungslängen, Distanzen, Bindungswinkel und Torsionswinkel der Kristallstruktur von BPTP **208** mit einem Rückgrat bestehend aus Triazol- und Pyridinringen. Dargestellt sind Aufsicht, seitliche Ansicht und Seitenansicht der Kristallstruktur (in den Seitenansichten sind der Übersichtlichkeit wegen teilweise die Seitenketten nicht abgebildet). d_1' = 1.479 Å, d_1 = 1.426 Å, d_2' = 1.449 Å, d_2 = 1.454 Å, d_3 = 5.130 Å, d_4 = 9.389 Å, α' = 113.93°, α = 117.33°, β' = 130.76°, β = 129.84°, γ' = 128.41°, γ = 130.66°, δ' = 113.05°, δ = 116.00°, ϑ_1' = -5.41°, ϑ_1 = -1.72°, ϑ_2' = -0.49°, ϑ_2 = 1.64°.

In weiterführenden Arbeiten soll diese lokale Präorganisation der BPTP-Struktur **208** auf entsprechende oligomere oder polymere Stränge ausgeweitet werden.

7.3 Zusammenfassung und Ausblick

Eine Vielzahl verschiedener Synthesewege bei unterschiedlichen Reaktionsbedingungen wurde untersucht, um 2,6-Diazidopyridin **161** und strukturell ähnliche Derivate darzustellen. Dabei wurden in der Literatur beschriebene Synthesen verwendet und Reaktionsprotokolle übertragen, mit denen zuvor in dieser Arbeit diverse Phenylazide dargestellt werden konnten. Getestet wurden Diazotierungsreaktionen mit Zugabe von NaN_3, Kupfer(I)-katalysierte Kreuzkupplungen, nucleophile Substitutionen sowie die Synthese von Pyridinmonoazid ausgehend von dem entsprechenden *N*-Oxid. Außerdem wurde die Generierung von 2,6-Diazidopyridin *in situ* über die Kupfer(I)-katalysierte Kreuzkupplung getestet, der eine

Abfangreaktion mit zugesetztem Phenylacetylen in einer Klick-Reaktion folgen sollte, jedoch konnte kein Produkt nachgewiesen werden.

Die nucleophile Substitution an den Positionen 2 und 6 von stark elektronenarmen Tetrachloropyridin-Derivaten führte zu der Bildung von 2,6-Diazido-3,5-dichloropyridinen, aber in der nachfolgenden Klick-Reaktion erfolgte kein Umsatz zu den Ziel-Strukturen. Als eine mögliche Ursache für das Fehlschlagen der Klick-Reaktion kann die Problematik der Azid-Tetrazol-Tautomerie bei Pyridin-2-aziden herangezogen werden. Als weitere Gründe können auch die sterische Überfrachtung oder die starke lokale Elektronenarmut dieser speziellen 2,6-Dichloropyridin-Derivate herangezogen werden.

Ein vielversprechendes Konzept der Darstellung von rigiden Oligomer- oder Polymersträngen ist die Umwandlung von Pyridin-*N*-oxiden in Pyridinmonoazide nach dem Ansatz von *Keith* unter Verwendung von Diphenylphosphorylazid (DPPA).[8] Zwar konnte der bifunktionale Pyridin-Monomerbaustein **163**, der eine Azid- und eine Acetylenfunktionalität trägt, nicht synthetisiert werden, aber die Darstellung von Pyridin-2-azid **196** gelang. Dieses wurde in einer Klick-Reaktion mit dem 2,6-Diethynylpyridin **1** zu dem BPTP **197** umgesetzt, in dem das Rückgrat aus alternierenden Einheiten von Triazol- und Pyridinringen besteht. Bei dem BPTP-Gerüst handelt es sich um eine robuste Struktur, die stark basischen sowie sauren Bedingungen unter erhöhten Temperaturen standhält. Über Verseifung der Estergruppen gefolgt von der Veresterung mit Hexanol wurde Verbindung **208** erhalten. Dessen Kristallstruktur zeigt die Präorganisation in eine planare, hufeisenförmige Konformation in der alle N-Atome der benachbarten Aromatenringe voneinander wegzeigen (*anti* zueinander stehen).

Auf Grundlage dieser aussichtsreichen Ergebnisse sollen in weiterführenden Arbeiten auf Grundlage der BPTP-Verbindung **208** rigide Foldamerstränge für die Konstruktion von helikalen Architekturen generiert werden. Wie eingangs in Kapitel 7.2.4 geschildert, könnte dies über die Oxidation der BPTP-Struktur **208** mit mCPBA zu einem bifunktionalen *N*-Oxid erfolgen, das dann mit DPPA in das entsprechende Diazid **198** überführt wird (vgl. Schema 7–14). Beide Azid-Funktionalitäten könnten in Klick-Reaktionen mit 2,6-Diethynylpyridinen umgesetzt und die Struktur in einem bidirektionalen Wachstum zu makromolekularen Strängen erweitert werden. Auf diese Weise würde eine neue Klasse von helikal gefalteten Foldameren mit einem vollkommen rigiden Oligomer- oder Polymerrückgrat geschaffen werden.

7.4 Experimenteller Teil

7.4.1 General Methods

Starting materials were used as received. Pentachloropyridine, 4-carboxy pyridine-*N*-oxid, n-BuLi, Mg, mCPBA, DPPA, TFA, thionyl chloride and oxalyl chloride are commercially available as a bulk chemical and were used without further purification. Dry DMF was purchased from Acros. Toluene, diethyl ether and THF, were distilled under an inert gas (Ar) atmosphere over $NaAl(C_2H_5)_4$, CH_2Cl_2 over CaH_2 and acetonitrile and triethylamine (TEA) over KOH, prior to use if dry solvents needed. Gaseous CO_2 was dried by bubbling it two times through a 2-necked flask containing conc. H_2SO_4 before use. Triethylene glycol monomethyl ether was stored over activated molecular sieves in inert gas atmosphere (Ar) and distilled prior to use. $Pd(PPh_3)_4$ was freshly prepared.[25] The chiral side chain (2*S*)-4,7,10,13-tetraoxatetradecan-2-ol,[26] and esterification catalyst 4-dimethylaminopyridinium *p*-toluenesulfonate (DPTS)[27] were prepared as described. All reactions requiring inert gas were performed under Ar atmosphere, therefore solvents were degased by freeze drying or by bubbling argon through the solution. The Cu-catalyzed cycloaddition reactions were performed in the dark under argon atmosphere, sodium ascorbate and concentrated aqueous $CuSO_4$ stock solutions (10 mg $CuSO_4$/0.3 mL of H_2O) were used as *in-situ* Cu(I) source. An aqueous EDTA-disodium salt solution (16 g/L Na_2-EDTA), adjusted to a pH ~ 8-9, was used to remove Cu-ions in aqueous extraction steps. **Column chromatography** was carried out with 130 – 400 mesh silica gel using the eluents specified (Hex = hexane, PE = petrol ether, EtOAc = ethyl acetate). **TLC** was performed on Merck Silica Gel 60 F254 TLC plates with a fluorescent indicator with a 254 nm excitation wavelength. Compounds were visualized under UV light at 254 nm. **NMR spectra** were recorded on a 400 MHz (100.6 MHz for ^{13}C) Bruker AV 400 or on a 300 MHz (75.6 MHz for ^{13}C) Bruker DPX 300 spectrometer at 27 °C using residual protonated solvent signals as internal standard (^1H: $\delta(CHCl_3)$ = 7.26 ppm, $\delta(CH_2Cl_2)$ = 5.30 ppm, $\delta((CH_3)_2SO)$ = 2.50 ppm, $\delta(CH_3OH)$ = 3.31 ppm and ^{13}C: $\delta(CHCl_3)$ = 77.16 ppm, $\delta(CH_2Cl_2)$ = 53.52 ppm, $\delta((CH_3)_2SO)$ = 39.52 ppm, $\delta(CH_3OH)$ = 49.00 ppm). Assignments are based on chemical shifts (Ar is used as abbreviation for assigning both aromatic as well as triazole moieties). **Mass spectrometry** was performed on Bruker-Esquire 3000 (ESI, Ionentrap-MS, potential 4500 V) or Bruker-Apex III (Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance Mass Spectrometer (FTICR-MS), ESI-HRMS), on a Waters LCT

Premier XE or a Finnigan MAT 8200 (EI, double focusing sector field, resolution of 3000, 70 eV ionization), respectively.

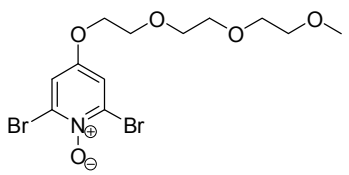
HPLC separations were performed with Shimadzu LC-10A systems equipped with a photodiode array detector (PAD or DAD), specific measuring and system conditions are described at the corresponding substances. **GC** was performed on a Carlo Erba HRGC instrument equipped with a achiral 30 m DB-1 column using FID detection and employing 0.8 bar of H_2 as the carrier gas. **UPLC** was performed with a Waters UPLC Acquity equipped with a Waters LCT Premier XE Mass detector for UPLC-HR-MS, with Waters Alliance systems (consisting of a Waters Separations Module 2695, a Waters Diode Array detector 996 and a Waters Mass Detector ZQ 2000) equipped with the columns described with the corresponding substances, with Shimadzu LC-10A systems equipped with a photodiode array detector (PAD or DAD).

Crystall structure

Crystal data for **208** (cocrystallized with acetone): $4[C_{40}H_{49}N_9O_6]\cdot 4[C_3H_6O]$, from acetone, M_r = 3239.81, colourless prism, crystal size: 0.12×0.10×0.08 mm^3, a = 8.8492(2), b = 54.011(2), c = 17.7835(5) Å, α = 90 β = 98.112(2), γ = 90 °, U = 8414.6(5) Å^3, T = 100(2) K, monoclinic, space group P 2_1, Z = 8, ρ_{calcd} = 1.279 g cm^{-3}, F_{000} = 3456, μ = 0.089 mm^{-1}, Θ = 2.31-24.64°, reflections collected 13901, independent reflections 13901 [R_{int} = 0.0000], *GoF* = 1.121, R = 0.1215, wR_2 = 0.3120, largest diffraction peak and hole 0.854/-0.570 eÅ^{-3}. The data were collected on a STOE IPDS2T using Mo$K\alpha$ radiation, λ = 0.71073 Å, and the structures were solved with anisotropic atomic displacement parameters for all non-hydrogen atoms. All hydrogen atoms were added geometrically and refined by using a riding model.

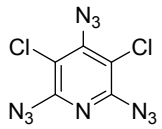
7.4.2 Synthesis

2,6-Dibromo-4-(2,5,8,11-tetraoxadodecan-1-oyl)pyridine-1-oxide **174**



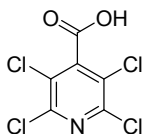
Compund **14** (1.002 g, 2.51 mmol, 1 equiv.) was dissolved in 7.5 ml of TFA and the mixture was heated to 100 °C. 2 ml of 30 % H_2O_2 were dropped to the solution using a dropping funnel and after 3 h of stirring additional 4 ml of 30 % H_2O_2 were added. After TLC check the solution was cooled down to rt, the pH adjusted to 7 with sat $NaHCO_3$ solution and the aqueous phase extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined CH_2Cl_2 phases were washed with sat. aq. NaCl solution (1 x) and dried over $MgSO_4$. Evaporation of solvent gave a yellow oil which was purified by column chromatography (washing down the impurities with CH_2Cl_2/acetone 9/1; afterwards CH_2Cl_2 + 3 % MeOH) to yield 0.204 g of a beige oil (20%). **TLC** (CH_2Cl_2 + 4% MeOH) R_f = 0.14. **^{1}H-NMR** ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.25 (s, 2H, H-2), 4.15 (t, ^3J = 4.4 Hz, 2H, H-4), 3.82 (m, 2H, H-5), 3.95-3.61 (m, 6H, H-6, H-7, H-8), 3.53 -3.51 (m, 2H, H-9), 3.35 (s, 3H, H-10). **^{13}C-NMR** ($CDCl_3$): δ (ppm) = 155.11, 133.60 (C-3, C-1), 116.57 (C-2), 71.99, 71.06, 70.73, 70.71, 69.32, 69.22 (C-4 -C-9), 59.16 (C-10). **MS** (High-resolution ESI-MS): *m/z* = 435.9365, (calcd 435.9366 for M + Na^+). **HPLC** (125 mm Nucleodur 100-5-C_{18}, 2.0 mm i.D., methanol/water 75/25, 0.2 ml/min, 8.5 MPa, 308 K, det. DAD 220 nm, ret. time 8.9 min.): 99 peak area.

3,5-Dichloro-2,4,6-triazidopyridine **182**



Reaction was performed as described by *Lahti*.[7]The spectroscopic data were in common with these described therein.

2,3,5,6-Tetrachloro-4-carboxypyridine **184**



There are two procedures to get access to the title compound:

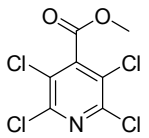
1) In a three necked flask 4.02 g of dried pentachloropyridine **180** (16.0 mmol, 1 equiv.) in 150 mL of a 1/1 mixture THF/diethyl ether were cooled to 0 °C and under vigorously stirring 9 mL of *n*-Buli (1.6 M in diethyl ether, 14.4 mmol. 0.9 equiv.) were dropped to the solution using a syringe. The mixture was allowed to reach rt and stirred for 1

h. Dry CO_2 was passed through the solution for 1 h at 0 °C and afterwards for 24 h at rt. Water was added and the pH was adjusted to 5 with 1 M HCl. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (4 x), the organic phases were combined and washed with aqueous 1 M NaOH (3 x). The pH of the combined aqueous NaOH phases was adjusted to 3 - 4 and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (4 x). The combined ethyl acetate phases were washed with sat. aq. NaCl solution (1 x) and dried over $MgSO_4$. The mixture was filtered and the solvent was removed *in vacuo* to yield 540 mg of a colorless solid (13 %).

2) 4.91 g of pentachloropyridine (19.54 mmol, 1 equiv.) and 0.49 g of Mg (20.52 mmol, 1.05 equiv.) were suspended in 80 mL of dry diethyl ether at 0 °C. Under stirring a few drops of 1,2-dibromoethane and one crystal of I_2 were added and the mixture was allowed to reach rt. The mixture was heated to reflux for 24 h. After cooling down to 0 °C dry CO_2 was passed through the solution for 1 h and afterwards for 24 h at rt. Water was added and work up was performed as described above. 0.78 g (15 %) of a colorless solid were obtained.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 4.99 (s, 1H, CO_2H). **^{13}C-NMR** (100 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 165.06 (CO_2H), 148.67 (C_{Ar}), 147.96 (C_{Ar}), 127.21 (C_{Ar}). **MS** (EI, T = 80 °C): *m/z* = 261 ($[M]^+$), 244, 216 ($[M]^+$ - CO_2, 100 %), 181 ($C_5Cl_3N^+$), 144, 118 ($C_5Cl_2N^+$), 74, 45. **HRMS** (EI): *m/z* = 258.8761 (calcd 258.8761 for $[M]^+$). **HPLC** of the reaction 1) with *n*-BuLi: (125 mm Nucleodur 100-5-C_{18}, 4.0 mm i.D., methanol/0.1 % aqueous TFA 65/35, 0.8 mL/min, 8.9 MPa, 308 K, det. UV 220 nm) ret. time$_1$: 3.1 min., 67.4 area %; ret. time$_2$: 3.76 min., 28.9 area %. **HPLC** of the Grignard reaction**:** (125 mm Nucleodur 100-5-C_{18}, 4.0 mm i.D., methanol/0.1 % aqueous TFA 40/60, 0.8 mL/min, 13.2 MPa, 308 K, det. UV 220 nm, ret. time): 8.2 min., 97.7 area %.

2,3,5,6-Tetrachloro-4-methyloxycarbonylpyridine **189**

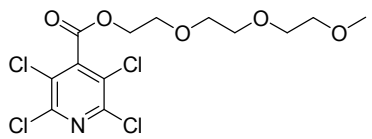


The same procedure was performed as for the synthesis of compound **190** to obtain the title compound as pale yellow solid (444 mg, 80%).

R_f (Hex/EA 6/4) = 0.84. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 4.01 (s, 3H, CH_3). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 162.21 (-CO_2-), 146.71 (C_{Ar}), 144.4 (C_{Ar}), 126.42 (C_{Ar}),

53.95 (CH_3). Additionally another regioisomer (methyloxycarbonyl group either in ortho or meta position relative to pyridineN) was detectible at 3.99 ppm. Integration gave a compound's ratio of 1 : 0.44. This regiosiomer gave the following signals in ^{13}C-NMR spektrum: **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 162.59 (-CO_2-), 149.77 (C_{Ar}), 144.27 (C_{Ar}), 143.0 (C_{Ar}), 129.77 (C_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 53.82 (CH_3). **HRMS** (EI): *m/z*= 272.8916 (calcd 272.8917 for $[M]^+$). **HPLC** (125 mm Nucleodur 100-5-C_{18}, 4.0 mm i.D., methanol/water 70/30, 0.8 mL/min, 10.6 MPa, 308 K, det. UV 220 nm) ret. time$_1$: 9.08 min., 41.5 area %; ret. time$_2$: 10.14 min., 58.2 area %.

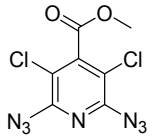
2,3,5,6-Tetrachloro-4-(3,6,9-trioxadec-1-yloxycarbonyl)pyridine **190**



In a three necked flask 0.542 mg of dry 2,3,5,6-tetrachloroisonicotinic acid **184** (2.08 mmol, 1 equiv.) were suspended in a mixture of 100 mL dry CH_2Cl_2 and 0.45 mL of oxalyl chloride (5.2 mmol, 2.5 equiv.) and afterwards one drop dry DMF were added whereupon the reaction started to heat up. The mixture was heated to 40 °C for 3 h and a clear solution was obtained. The solvent was removed *in vacuo* and the residue dried in oil pump vacuo for 3 h. The solid was dissolved in dry CH_2Cl_2 and added to a stirred solution of CH_2Cl_2 containing 0.665 mL of triethylene glycol monomethyl ether **6** (4.16 mmol, 2 equiv.), 25 mg of DMAP (0.2 mmol, 0.1 equiv.) and 0.722 mL of TEA (5.2 mmol, 2.5 equiv.) at 0 °C. The mixture was allowed to reach rt and stirred over night at rt. The solvent was removed *in vacuo* and the residue dried in oil pump vacuo. Purification by column chromatography (Hex/EE 7/3) gave 316 mg of a yellow oil (37 %).

R_f (Hex/EA 7/3) = 0.78. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 4.53 (t, ^{3}J = 4.6 Hz, 2H, CO_2CH_2), 3.76 (t, ^{3}J = 4.7 Hz, 2H, OCH_2), 3.62 - 3.55 (m, 6H, OCH_2), 3.48 - 3.45 (m, 2H, OCH_2), 3.30 (s, 3H, OCH_3). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 161.43 (CO_2), 146.49 (C_{Ar}), 144.16 (C_{Ar}), 126.29 (C_{Ar}), 71.81 (OCH_2), 70.59 (OCH_2), 70.52 (OCH_2), 68.45 (OCH_2), 68.40 (OCH_2), 66.13 (OCH_2), 58.89 (OCH_3). MS (ESI) : *m/z*= 406 ([M + H^+], 428 ([M + Na^+]. **MS** (ESI): *m/z* = 406 ([M] + H^+), 428 ([M] + Na^+). **HRMS** (ESI): *m/z*= 427.9599 (calcd 427.9596 for [M + Na^+]). **HPLC** (125 mm Nucleodur 100-5-C_{18}, 4.0 mm i.D., methanol/water 75/25, 0.8 mL/min, 11.3 MPa, 308 K, det. UV 220 nm): ret. time: 5.7 min., 88.7 area %.

2,6-Diazido-3,5-dichloro-4-methyloxycarbonylpyridine **191**



The same procedure was performed as for the synthesis of compound **192** to give 74 mg of the title compound as colorless oil (87%).

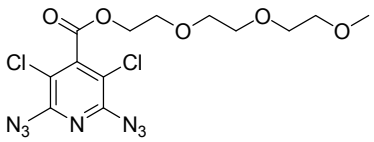
R_f (Hex/EA 95/5) = 0.3. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 3.98 (s, 3H, C*H*$_3$).

Additionally another regioisomer (methyloxycarbonl group either in *ortho*- or *meta*-position relative to N-atom) was detectible at 3.92 ppm. Integration gave a ratio of 1 : 0.4.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 162.79 (-*C*O$_2$-), 148.64 (*C*$_{Ar}$), 112.65 (*C*$_{Ar}$), 144.52 (*C*$_{Ar}$), 53.63 (*C*H$_3$). The other regiosiomer gave the following signals in ^{13}C-NMR spektrum:

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 163.16 (-CO$_2$-), 152.06 (*C*$_{Ar}$), 149.48(*C*$_{Ar}$), 145.65 (*C*$_{Ar}$), 109.66 (*C*$_{Ar}$), 108.89 (*C*$_{Ar}$), 53.17 (*C*H$_3$). **HRMS** (EI, T = 55°C): *m/z*= 286.9726 (calcd 286.9725 for [M$^+$]). **HPLC** (125 mm Nucleodur 100-5-C$_{18}$, 4.0 mm i.D., methanol/water 65/35, 0.8 mL/min, 12.7 MPa, 308 K, det. UV 220 nm) ret. time$_1$: 22.7 min., 37.2 area %; ret. time$_2$: 24.3 min., 60.8 area %.

2,6-Diazido-3,5-dichloro-4-(3,6,9-trioxadec-1-yloxycarbonyl)pyridine **192**

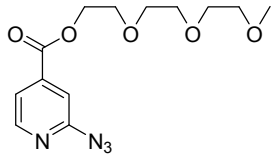


412 mg of **190** (1.01 mmol, 1 equiv.) and 264 mg of NaN_3 (4.05 mmol, 4 equiv.) were dissolved in a mixture of acetone/water (10/1) and the mixture was heated to 70 °C for 50 h. the mixture was transferred into a separation funnel, sat. aqueous NaN_3 solution added and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 x). The combined ethyl acetate phases were dried over $MgSO_4$. Removal of the solvent *in vacuo* gave 337 mg of a yellow oil (79 %).

R_f (Hex/EA 6/4) = 0.4. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 4.50 (t, ^{3}J = 4.7 Hz, 2H, CO$_2$C*H*$_2$), 3.75 (t, ^{3}J = 4.7 Hz, 2H, OC*H*$_2$), 3.62 - 3.55 (m, 6H, OC*H*$_2$), 3.49 - 3.47 (m, 2H, OC*H*$_2$), 3.31 (s, 3H, OC*H*$_3$). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 162.04 (*C*O$_2$CH$_2$), 148.47 (*C*$_{Ar}$), 144.28 (N$_3$*C*$_{Ar}$), 112.55 (Cl*C*$_{Ar}$), 71.83 (O*C*H$_2$), 70.6 (O*C*H$_2$), 70.53 (O*C*H$_2$), 70.5 (O*C*H$_2$), 68.51 (O*C*H$_2$), 65.82 (O*C*H$_2$), 58.91 (O*C*H$_3$). **MS** (EI, T = 115°C): m/z = 419

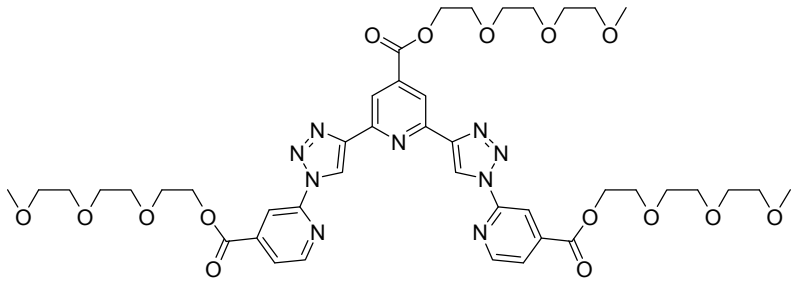
([M]$^+$), 300 ([$C_8H_4Cl_2N_7O_2$]$^+$), 244, 210, 200, 138, 103([$C_5H_{11}O_2$]$^+$), 87, 59 ([C_3H_7O]$^+$, 100 %), 45. **HRMS** (ESI): *m/z*= 442.0402 (calcd 442.0403 for [M + Na$^+$]). **HPLC** (150 mm Uptisphere 5TF, 3.0 mm i.D., methanol/water 6/4, 0.5 mL/min, 10.9 MPa, 308 K, det. UV 220 nm): 90.0 area %.

2-(2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy)ethyl 2-azidoisonicotinate **196**



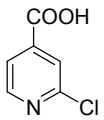
To 5.17 g (1 equiv., 18.14 mmol) of compound **206** were added 9.80 mL of DPPA (2.5 equiv., 45.35 mmol) and 3 mL of pyridine (2 equiv., 36.28 mmol). The mixture was stirred under argon at 120 °C for 24 h. After TLC monitoring (CH_2Cl_2/MeOH 100/2) indicated complete conversion of starting material **206** the volatile components were removed *in vacuo*. Purification was done by column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 100/2) and 3.12 g of the title compound (55 %) were obtained. **TLC** (CH_2Cl_2/MeOH 100/2) R_f = 0.4. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.88 (dd, ^{3}J = 5.0 Hz, ^{4}J = 1.4 Hz, 1H, Ar*H*), 8.72 (d, ^{4}J = 1.4 Hz, 1H, Ar*H*), 7.82 (dd, ^{3}J = 5.1 Hz, ^{4}J = 1.4 Hz, 1H, Ar*H*), 4.57 – 4.54 (m, 2H, OCH_2), 3.87 – 3.84 (m, 2H, OCH_2), 3.71 - 3.61 (m, 6H, OCH_2), 3.58 - 3.50 (m, 2H, OCH_2), 3.33 (s, 3H, OCH_3). **^{13}C-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 163.13 (CO_2), 139.42 (HC_{Ar}), 148.50 (C_{Ar}), 133.90 (HC_{Ar}), 125.49 (HC_{Ar}), 118.33 (HC_{Ar}), 116.06 (HC_{Ar}), 71.86 (OCH_2), 70.67 (OCH_2), 70.59 (OCH_2), 70.55 (OCH_2), 68.76 (OCH_2), 65.60 (OCH_2), 58.99 (OCH_3). **HRMS (**ESI): *m/z* = 311.1349, (calcd 311.1350 for [M] + H$^+$).

Bis(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethyl) 2,2'-(4,4'-(4-2,5,8,11-tetraoxadodecan-1-oylpyridin-2,6-diyl)bis(1H-1,2,3-triazole-4,1-diyl))diisonicotinate **197**



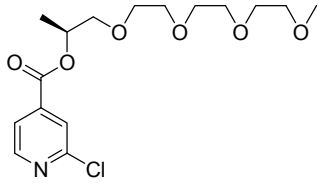
A three necked flask was charged with 2,6-diethynyl pyridine **1** (0.98 g, 3.08 mmol, 1 equiv.), the aryl monoazide **196** (1.91 g, 6.17 mmol, 2 equiv.), sodium ascorbate (0.122 g, 0.61 mmol, 0.2 equiv.), TBTA (0.115 g, 0.216 mmol, 0.07 equiv.) and a solvent mixture of $H_2O/^{tert}BuOH/CH_2Cl_2$ 1/2/1. The flask was evacuated and flushed with argon repeatedly (3 cycles). $CuSO_4$ was added (0.154 g, 0.61 mmol, 0.2 equiv., stock solution, 10 mg $CuSO_4$ per 0.3 mL of water) and the mixture was stirred over night at 60 °C. In case of an appearing precipitate additional CH_2Cl_2 was added. After the acetylene starting material was consumed indicated by TLC monitoring the mixture was transferred into a separation funnel and CH_2Cl_2 was added. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 x), the organic phases were combined and washed once with brine. After drying over $MgSO_4$, filtration, and removal of the solvent *in vacuo* the title compound was isolated by column chromatography (CH_2Cl_2/acetone 7/3) in 53% yield as a colorless solid. **TLC** (CH_2Cl_2/acetone 7/3) R_f = 0.7. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.25 (s, 2H, Ar*H*), 8.79 (s, 2H, Ar*H*), 8.74 (s, 2H, Ar*H*), 8.72 (d, ^3J = 5.0 Hz, 2H, Ar*H*), 7.97 (dd, ^3J = 5.1 Hz, ^4J = 1.4 Hz, 2H, Ar*H*), 4.61 – 4.56 (m, 6H, OCH_2), 3.93 – 3.87 (m, 6H, OCH_2), 3.78 - 3.64 (m, 18H, OCH_2), 3.56 - 3.52 (m, 6H, OCH_2), 3.35 (s, 9H, OCH_3). **^{13}C-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 164.81 (CO_2), 163.91 (CO_2), 150.65 (C_{Ar}), 149.74 (C_{Ar}), 149.55 (C_{Ar}), 148.11 (C_{Ar}), 140.90 (C_{Ar}), 139.54 (C_{Ar}), 123.19 (C_{Ar}), 120.08 (C_{Ar}), 119.16 (C_{Ar}), 113.67 (C_{Ar}), 71.90 (OCH_2), 70.74 (OCH_2), 70.70 (OCH_2), 70.63 (OCH_2), 70.59 (OCH_2), 68.82 (OCH_2), 65.34 (OCH_2), 59.01 (OCH_3). **HRMS (**ESI): *m/z* = 938.3883, (calcd 938.3890 for [M] + H^+), 960.3704, (calcd 960.3710 for [M] + Na^+). **HPLC** (Luna Phenyl-Hexyl 3 um 2 x 150, acetonitrile/water 5/95 → 95/5, UV Max Plot 220 – 400 nm, ret. time 18.4 min): 80.0 area %.

4-carboxy-2-chloropyridine **199**



28.458 g of 4-carboxypyridine-*N*-oxide **195** (60.80 mmol, 1 equiv.) were suspended in 27.8 mL of phosphorylchloride (304.00 mmol, 5 equiv.) in a one-necked flask equipped with a condenser and a drying tube. The mixture was refluxed for 15 h whereupon a homogeneous solution was obtained. After cooling down to rt, the solution was poured onto ice. The yellow precipitate was filtered off and dried *in vacuo*. 7.0 g (73%) of a yellow solid were obtained. Spectroscopic data were in common with these described by *Endo* et al.[28]

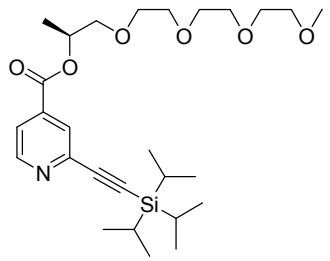
(S)-2,5,8,11-Tetraoxatetradecan-13-yl 2-chloroisonicotinate **200**



31.985 g of compound **199** (12.60 mmol, 1 equiv.) were suspended in 18.3 mL of thionylchloride (252.00 mmol, 20equiv.) and three droplets of DMF were added. The suspension was refluxed for 5 h. After removal of excess thionyl chloride *in vacuo*, the residue was dried *in vacuo*. The brown oil was dissolved in dry CH_2Cl_2 and the solution was added slowly to a mixture of 2.605 g of **125** (11.72 mmol, 0.93equiv.), 3.5 mL of dry TEA (25.20 mmol, 2equiv.) and 0.308 g of DMAP (2.52 mmol, 0.2equiv.) under argon at 0°C. After 10 min the mixture was allowed to warm up to rt and stirred over night. The reaction was quenched with 100 mL of sat. aq. NH_4Cl solution. The aqueous phase was extracted three times with CH_2Cl_2. The combined organic phases were washed twice with sat. aq. NH_4Cl solution, three times with water and three times with sat. aq. NaCl solution and afterwards dried over $MgSO_4$. The solvent was removed *in vacuo*. Purification using column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 95/5) gave 3.215 g (76%) of a brown oil.

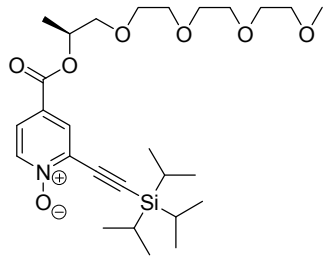
R_f (CH_2Cl_2/MeOH 95/5) = 0.16. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.53 (dd, ^3J = 0.9 Hz, ^3J = 5.0 Hz, 1H, Ar*H*), 7.87 (dd, ^3J = 0.9 Hz, ^3J = 1.3 Hz, 1H, Ar*H*), 7.77 (dd, ^3J = 1.3 Hz, ^3J = 5.0 Hz, 1H, Ar*H*), 5.38 - 5.29 (m, 1H, C*H*(CH_3), 3.85 - 3.50 (m, 14H, OCH_2), 3.36 (s, 3H, OCH_3), 1.36 (d, ^3J = 6.4 Hz, 3H, CH(CH_3). ^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): (ppm) = 163.50 (CO_2), 152.50 (C_{Ar}), 150.59 (HC_{Ar}), 140.92 (C_{Ar}), 124.26 (HC_{Ar}), 121.87 (HC_{Ar}), 73.59 (OCH_2), 72.03 (OCH_2), 71.79 (OCHCH_3), 70.93 (OCH_2), 70.72 (OCH_2), 70.65 (OCH_2), 59.15 (OCH_3), 16.68 (OCHCH_3). HRMS (ESI+) : m/z = 362.1366 (calcd. 362.1365 for [M] + H^+), 379.1631 (calcd. 379.1630 for [M] + NH_4^+), 384.1182 (calcd. 384.1184 for [M] + Na^+).

(S)-2,5,8,11-Tetraoxatetradecan-13-yl 2-((triisopropylsilyl)ethynyl) isonicotinate **201**



To a solution of 5 mL of dry toluene and 7.3 mL of dry TEA (52.50 mmol, 6 equiv.) were added 43.166 g of **200** (8.75 mmol, 1 equiv.), 0.025 g of copper(I)iodide (0.131 mmol, 0.015equiv.) and 0.092 g of triphenylphosphine (0.35 mmol, 0.040 equiv.). After degassing at rt, 0.152 g of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.131 mmol, 0.015equiv.) were added in the counterflow of argon and the mixture was degassed by bubbling argon through the solution. 2.94 mL of triisopropylsilylacetylene (13.13 mmol, 1.5 equiv.) were added using a syringe. The yellow mixture was stirred at 70 °C overnight. The black mixture was suspended in acetone, the precipitate filtered of and the solvent was evaporated *in vacuo*. Purification using column chromatography (ethyl acetate/hexane 1/1) gave 2.158 g (49%) of a yellow oil. R_f (ethyl acetate/hexane 1/1) = 0.20. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.69 (dd, ^5J = 0.9 Hz, ^3J = 5.0Hz, 1H, Ar*H*), 7.94 (dd, ^5J = 0.9 Hz, ^4J = 1.6 Hz, 1H, Ar*H*), 7.73 (dd, ^4J = 1.6 Hz, ^3J = 5.0 Hz, 1H, Ar*H*), 5.36 - 5.30 (m, 1H, C*H*(CH_3), 3.71 - 3.48 (m, 14H, OCH_2), 3.33 (s, 3H, OCH_3), 1.34 (d, ^3J = 6.4 Hz, 3H, CH(CH_3), 1.14 - 1.10 (m, 21H, Si(C*H*(CH_3)$_2$)$_3$). ^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 164.16 (CO_2), 150.68 (HC_{Ar}), 144.19 (C_{Ar}), 138.19 (C_{Ar}), 126.87 (HC_{Ar}), 122.06 (HC_{Ar}), 105.17 (C≡C), 93.21 (C≡C), 73.56 (OCH_2), 71.98 (OCH_2), 71.46 (O$CHCH_3$), 70.88 (OCH_2), 70.69 (OCH_2), 70.58 (OCH_2), 59.09 (OCH_3), 18.72 (Si(CH(CH_3)$_2$)$_3$), 16.67 (OCHCH_3), 11.30 (Si(CH(CH_3)$_2$)$_3$). HRMS (ESI$^+$): m/z = 508.3085 (calcd. 508.3089 for [M] + H$^+$), 530.2906 (calcd. 530.2908 for [M] + Na$^+$).

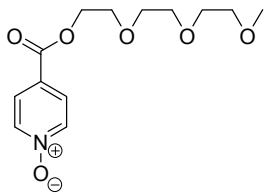
(S)-2,5,8,11-Tetraoxatetradecan-13-yl 2-((triisopropylsilyl)ethynyl)isonicotinate N-oxide **202**



A solution of 0.777 g of mCPBA (4.50 mmol, 1.5equiv.) in 15 mL of $CHCl_3$ was added drop wise to a stirred solution of 1.523 g of **201** (3.00 mmol, 1 equiv.) in 45 mL of $CHCl_3$ at 0°C.

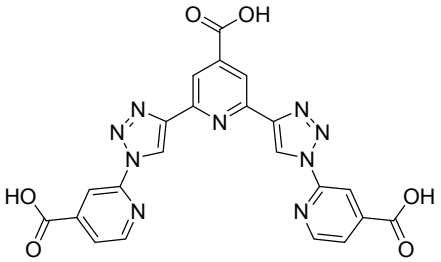
The solution was allowed to warm up to rt and stirred for 20 h. After TLC monitoring (CH_2Cl_2 + 2% MeOH) indicated incomplete reaction another 0.777 g of mCPBA (4.5 mmol, 1.5equiv.) were added and the solution was stirred for further 20 h. The colorless solution was washed twice with sat. aq. $NaHCO_3$ solution and twice with sat. aq. NaCl. The combined organic phases were dried over $MgSO_4$ and the solvent was evaporated *in vacuo*. Purification by column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 2%) gave 0.819 g (52%) of a yellow oil. R_f (CH_2Cl_2/MeOH 5%) = 0.40. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.14 (dd, ^5J = 0.5Hz, ^3J = 6.9 Hz, 1H, Ar*H*), 7.97 (dd, ^5J = 0.5 Hz, ^4J = 2.6 Hz, 1H, Ar*H*), 7.70 (dd, ^4J = 2.6 Hz, ^3J = 6.9 Hz, 1H, Ar*H*), 5.30 - 5.25 (m, 1H, OC*H*CH_3), 3.68 - 3.47 (m, 14H, OCH_2), 3.32 (s, 3H, OCH_3), 1.31 (d, ^3J = 6.4 Hz, 3H, OCHCH_3), 1.13 - 1.09 (m, 21H, Si(C*H*(CH_3)$_2$)$_3$). ^{13}C-NMR (75.5 MHz, CDCl3): δ (ppm) = 162.77 (CO_2), 139.81 (HC_{Ar}), 134.79 (C_{Ar}), 130.47 (C_{Ar}), 125.63 (HC_{Ar}), 124.59 (HC_{Ar}), 105.81 (C≡C), 96.75 (C≡C), 73.52 (OCH_2), 71.93 (OCH_2), 71.39 (O$CHCH_3$), 70.79 (OCH_2), 70.64 (OCH_2), 70.54 (OCH_2), 59.02 (OCH_3), 18.64 (Si(CH(CH_3)$_2$)$_3$), 16.65 (OCHCH_3), 11.20 (Si(CH(CH_3)$_2$)$_3$). HRMS (ESI$^+$): m/z = 524.3037 (calcd. 524.3038 for [M] + H$^+$).

4-2,5,8,11-Tetraoxadodecan-1-oylpyridine 1-oxide **206**



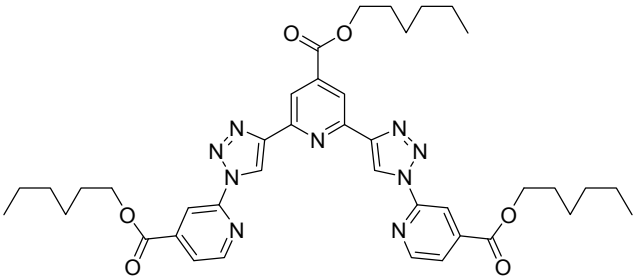
The title compound was synthesized using the reaction procedure to generate compound **200**. Instead of the chiral glyme alcohol **125** the *achiral* triethylene glycol monomethyl ether **6** was used for esterification. Purification was done by column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 9/1) to give 4.3 g of the title compound (59 %). **TLC** (CH_2Cl_2/MeOH 9/1) R_f = 0.5. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.20 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, Ar*H*), 7.87 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, Ar*H*), 4.46 – 4.43 (m, 2H, OCH_2), 3.80 – 3.76 (m, 2H, OCH_2), 3.65 - 3.60 (m, 6H, OCH_2), 3.59 - 3.50 (m, 2H, OCH_2), 3.49 (s, 3H, OCH_3). **^{13}C-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 163.27 (CO_2), 139.42 (HC_{Ar}), 126.53 (HC_{Ar}), 106.69 (C_{Ar}), 71.85 (OCH_2), 70.55 (OCH_2), 70.53 (OCH_2), 70.25 (OCH_2), 68.85 (OCH_2), 64.91 (OCH_2), 58.99 (OCH_3). **HRMS (**ESI): *m/z* = 286.1279, (calcd 286.1285 for [M] + H$^+$), 308.1099, (calcd 308.1105 for [M] + Na$^+$). **HPLC** (Luna Phenyl-Hexyl 3 um 2 x 150, acetonitrile/water 5/95 → 95/5, UV Max Plot 220 – 400 nm, ret. time 10.3 min): 98.0 area %.

2,2'-(4,4'-(4-Carboxypyridine-2,6-diyl)bis(1H-1,2,3-triazole-4,1-diyl))diisonicotinic acid **207**



1.5 g (1 equiv., 1.599 mmol) of **197** were dissolved in THF/EtOH (1/10) and added to an aqueous solution of 0.256 g (4 equiv., 6.396 mmol) of NaOH. The mixture was refluxed for 4 h. After TLC monitoring the pH was adjusted acidic with aq. HCl. The appearing precipitate was filtered off, washed with water and ethyl acetate and dried in vacuum. 0.63 g (79%) of a beige solid were obtained. **^{1}H-NMR** (300 MHz, DMSO-D_6): δ (ppm) = 9.75 (s, 2H, Ar*H*), 8.74 – 6.67 (m, 6H, Ar*H*), 8.11 – 8.09 (m, 2H, Ar*H*). **HRMS (**ESI): *m/z* = 500.1054, (calcd 500.1062 for [M] + H^+), 522.0875, (calcd 522.0881 for [M] + Na^+), 999.2035, (calcd 999.2050 for [2M] + H^+).

Dihexyl 2,2'-(4,4'-(4-(hexyloxycarbonyl)pyridine-2,6-diyl)bis(1H-1,2,3-triazole-4,1-diyl))diisonicotinate **208**



The title compound was synthesized using the same reaction protocol as described above for the synthesis of **200.** Instead of **125** 3.5 equiv. hexanol were used for esterification. Purification was done by column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 100/1) and gave 0.218 g of the title compound (25%) as yellow solid. **TLC** (CH_2Cl_2/MeOH 100/1) R_f = 0.3. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.25 (s, 2H, Ar*H*), 8.79 (s, 2H, Ar*H*), 7.78 – 8.70 (m, 4H, Ar*H*), 7.96 – 7.93 (m, 2H, Ar*H*), 4.46 – 4.39 (m, 6H, CH_2), 1.91 – 1.78 (m, 6H, CH_2), 1.53 - 1.33 (m, 18H, CH_2), 0.96 – 0.90 (m, 9H, CH_2). **^{13}C-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 164.88 (CO_2), 163.97 (CO_2), 150.59 (C_{Ar}), 149.76 (C_{Ar}), 149.51 (C_{Ar}), 148.11 (C_{Ar}), 141.24

(C_{Ar}), 139.92.11 (C_{Ar}), 123.09 (C_{Ar}), 120.07 (C_{Ar}), 119.11 (C_{Ar}), 113.56 (C_{Ar}), 66.55 (CH_2), 66.24 (CH_2), 31.47 (CH_2), 31.41 (CH_2), 28.61 (CH_2), 28.51 (CH_2), 25.66 (CH_2), 25.61 (CH_2), 22.55 (CH_2), 25.53 (CH_2), 14.04 (CH_2), 14.01 (CH_2). **MS (**MALDI-TOF, calibration matrix 2,5-Dihydroxybenzoic acid): *m/z* = 752.7 (calcd 752.4 for [M] + H^+).

7.5 Literaturverzeichnis

[1] I. Huc, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 17-29.

[2] J. Zhu, R. D. Parra, H. Zeng, E. Skrzypczak-Jankun, X. Cheng Zeng, B. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4219-4220.

[3] B. Gong, H. Zeng, J. Zhu, L. Yuan, Y. Han, S. Cheng, M. Furukawa, R. D. Parra, A. Y. Kovalevsky, J. L. Mills, E. Skrzypczak-Jankun, S. Martinovic, R. D. Smith, C. Zheng, T. Szyperski, X. C. Zeng, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2002**, *99*, 11583-11588.

[4] Z.-T. Li, J.-L. Hou, C. Li, H.-P. Yi, *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 766-778.

[5] S. V. Chapyshev, M. S. Platz, *Mendeleev Commun.* **2001**, 56-57.

[6] S. V. Chapyshev, *Mendeleev Commun.* **1999**, 166-167.

[7] S. V. Chapyshev, R. Walton, J. A. Sanborn, P. M. Lahti, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1580-1588.

[8] J. M. Keith, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9540-9543.

[9] E. F. V. Scriven, K. Turnbull, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 297-368.

[10] J. Andersen, U. Madsen, F. Bjorkling, X. Liang, *Synlett* **2005**, 2209-2213.

[11] K. S. Reddy, D. S. Iyengar, U. T. Bhalerao, *Chem. Lett.* **1983**, 1745-1748.

[12] S. Carboni, A. Da Settimo, P. L. Ferranini, G. Pirisino, *Gazz. Chim. Ital.* **1966**, *96*, 1456-1469.

[13] T. Sasaki, Kanemats.K, M. Murata, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 5121-5129.

[14] C. Guimon, S. Khayar, G. Pfisterguillouzo, R. M. Claramunt, J. Elguero, *Spectrosc. Lett.* **1981**, *14*, 747-753.

[15] M. Tisler, *Synthesis* **1973**, 123-136.

[16] R. A. Abramovitch, S. R. Challand, Y. Yamada, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1541-1547.

[17] P. Cmoch, J. W. Wiench, L. Stefaniak, G. A. Webb, *J. Mol. Struct.* **1999**, *510*, 165-178.

[18] J. Andersen, S. Bolvig, X. F. Liang, *Synlett* **2005**, 2941-2947.

[19] S. V. Chapyshev, *Mendeleev Commun.* **1999**, 164-166.

[20] S. D. Moshchitskii, G. A. Zalesskii, A. F. Pavlenko, Y. N. Ivashchenko, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1970**, *66*, 731-734.

[21] R. E. Banks, G. R. Sparkes, *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. 1* **1972**, 2964-2970.

[22] J. D. Cook, B. J. Wakefield, C. J. Clayton, *Chem. Commun.* **1967**, 150-151.

[23] M. Morten, C. W. Tornøe, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952-3015.

[24] D. M. Andrews, T. C. M. Page, J. M. Peach, A. J. Pratt, *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. 1* **1995**, 1045-1048.

[25] D. R. Coulson, *Inorg. Synth.* **1971**, *13*, 121-124.

[26] A. Khan, C. Kaiser, S. Hecht, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1878-1881.

[27] J. S. Moore, S. I. Stupp, *Macromolecules* **1990**, *23*, 65-70.

[28] W. K. Anderson, D. C. Dean, T. Endo, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1667-1675.

8 Responsive Polymere und deren Gele

Eines der zentralen Ziele der modernen synthetischen Chemie besteht darin, effiziente, reproduzierbare Reaktionen zu entwickeln und harsche Reaktionsbedingungen sowie komplex durchzuführende Reaktionen, bei denen die Produkte über zeitintensive Verfahren gereinigt werden müssen, abzulösen.[1] Hierbei spielen die von *Sharpless*, *Kolb* und *Finn* 2001[2] als Klick-Reaktionen definierten Umsetzungen mittlerweile eine wichtige Rolle, wobei sich insbesondere die Kupfer(I)-katalysierte Cycloaddition terminaler Alkine und Acetylene in ihrer Relevanz hervortut.[3,4] Die Klick-Chemie, die anfangs nur als allgemeingültiges Konzept angesehen wurde, das auf einige spezielle Reaktionen der organischen Synthese zutrifft, und insbesondere die als Klick-Reaktion bezeichnete Kupfer(I)-katalysierte Cycloaddition, hat sehr bald in der makromolekularen Chemie Einzug gehalten. Hier werden aufgrund der Komplexizität der makromolekularen Zielstrukturen bevorzugt effiziente und einfach durchführbare Synthesen verwendet um makromolekulare Architekturen definierter Größe, Form, Topologie und Polarität bzw. Amphiphilie wie beispielsweise Dendrimere,[5,6] dendronisierte Polymere,[7-10] formstabile 2D/3D Architekturen[11,12] oder Foldamere generieren zu können.[13-15] Das große Potential der Klick-Reaktion nutzten erstmals *Hawker*, *Fréchet* und *Sharpless* bei der effektiven Darstellung einer Vielzahl von Dendrimer-Strukturen, die sie nach einem Baukastenprinzip aus diversen Bausteinen bis zur vierten Generation zusammensetzten.[16]

Eine besondere Klasse innerhalb der makromolekularen Strukturen definierter Größe und Form stellen die Foldamere dar. Hierbei handelt es sich um oligomere oder polymere Stränge, die eine starke Tendenz zeigen, eine spezifische, kompakte Konformation einzunehmen.[13] Häufig resultiert dieses Verhalten aus der besonderen konformationell eingeschränkten Struktur des Rückgrats. Für die Darstellung von derartigen polymeren Foldamerrückgraten können daher auch nur ausgewählte Polymerisationsreaktionen eingesetzt werden, nicht geeignet sind beispielsweise etablierte Polymerisationstechniken wie die kontrollierte freie Radikal-Polymerisation oder die anionische Polymerisation von vinylischen Monomeren, da hierbei Polymere mit einem gesättigten und daher flexiblen Polymerrückgrat entstehen. Die Klick-Reaktion bietet sich als innovative Polymerisationstechnik für das Design von Foldameren an, da sie die Möglichkeit bietet, eine Vielzahl an ausgewählten Bausteinen effizient miteinander über Triazolringe zu verknüpfen und zudem eine Vielzahl an funktionellen Gruppen bei der Umsetzung toleriert. Bei entsprechender Wahl der

Monomerbausteine sollten sich so triazolylbasierte Foldamerrückgrate mit integrierten Funktionalitäten effizient darstellen lassen. Erstaunlicherweise wurde die Klick-Reaktion, gemessen an ihren sonst so vielseitigen Anwendungen, bislang relativ selten als Polymerisationstechnik verwendet, um lineare funktionale Polymerstränge zu generieren.[17-19] Aufgrund des (teilweise) aromatischen Triazol-Rückgrats besaßen die über die Klick-Reaktion synthetisierten Polymere häufig eine zu geringe Löslichkeit, um weiter verarbeitet oder auf mögliche Anwendungen getestet werden zu können, wenn nicht löslichkeitsvermittelnde Gruppen angeknüpft waren.[17-20] Insbesondere sind die Beispiele, in denen die Klick-Polymerisationsreaktion für die Darstellung von polymeren Foldamer-Rückgraten verwendet wurde, sehr rar und beschränken sich auf eine Veröffentlichung von *Yashima* im Jahr 2008, in der er und seine Mitarbeiter optisch aktive Poly-(1,4-triazol-*alt*-*m*-phenylen)e in der Kupfer(I)-katalysierten Cycloaddition unter Mikrowellenbestrahlung darstellten.[21]

In dieser Arbeit wird die Klick-Reaktion als eine effiziente Polymerisationstechnik vorgestellt, mit Hilfe derer neue, responsive aromatische Foldamerrückgrate synthetisiert werden.

8.1 Aufgabenstellung und Retrosynthese verschiedener Polymere

Ziel dieser Arbeit war es, Reaktionsprotokolle für die Klick-Polymerisation zu erstellen und diese zu optimieren, um Polymere möglichst großer Molmasse (und relativ enger Molmassenverteilung) zu synthetisieren. Bei der Reaktionsoptimierung wurden Parameter wie die Art der Kupferquelle, des Reduktions- und des Lösungsmittels variiert und der Einfluss der Reaktionsführung bei Mikrowellenbestrahlung und unter Ultraschall untersucht.

In Analogie zu den in Kapitel 6 im Detail vorgestellten Oligomeren können theoretisch drei Polymerserien mit unterschiedlich rigiden Polymerrückgraten synthetisiert werden. Das Rückgrat ist umso rigider, je größer der Anteil an Pyridin-Ringen ist. Die konformationelle Restriktion nimmt daher bei den in Abbildung 8–1 dargestellten Polymerrückgraten von oben nach unten zu.

Die Polymerisation, die über ein Stufenwachstum erfolgt, kann über zwei verschiedene Ansätze durchgeführt werden. In der AB-Polymerisation befinden sich die miteinander reagierenden Funktionalitäten im gleichen Monomerbaustein und so ist zwangsweise sichergestellt, dass eine ideale 1:1- Stöchiometrie von Azid- zu Acetylenfunktionalität vorliegt. In der $(A_2 + B_2)$-Polymerisation werden zwei bifunktionale Komponenten

miteinander umgesetzt, also ein Aryldiazid mit einem Diethynylaryl-Baustein. Hierbei ist darauf zu achten, dass die Monomere möglichst genau in einem 1:1-Verhältnis eingesetzt werden, um den Ablauf der ($A_2 + B_2$)-Polymerisation optimal und reproduzierbar zu gewährleisten. Dies setzt zum einen eine hohe Reinheit der Monomerbausteine voraus und zum anderen muss bei den Polymerisationsansätzen präparativ äußerst sorgfältig gearbeitet werden, um das 1:1-Verhältnis der Monomere einzuhalten. Je nachdem, ob die AB- oder die ($A_2 + B_2$)- Polymerisation verwendet wird, ergibt sich eine unterschiedliche Konnektivität bzw. Abfolge der Aromatenringe im Polymerrückgrat, die sich auf die Eigenschaften des Polymers auswirkt (Abbildung 8–1).

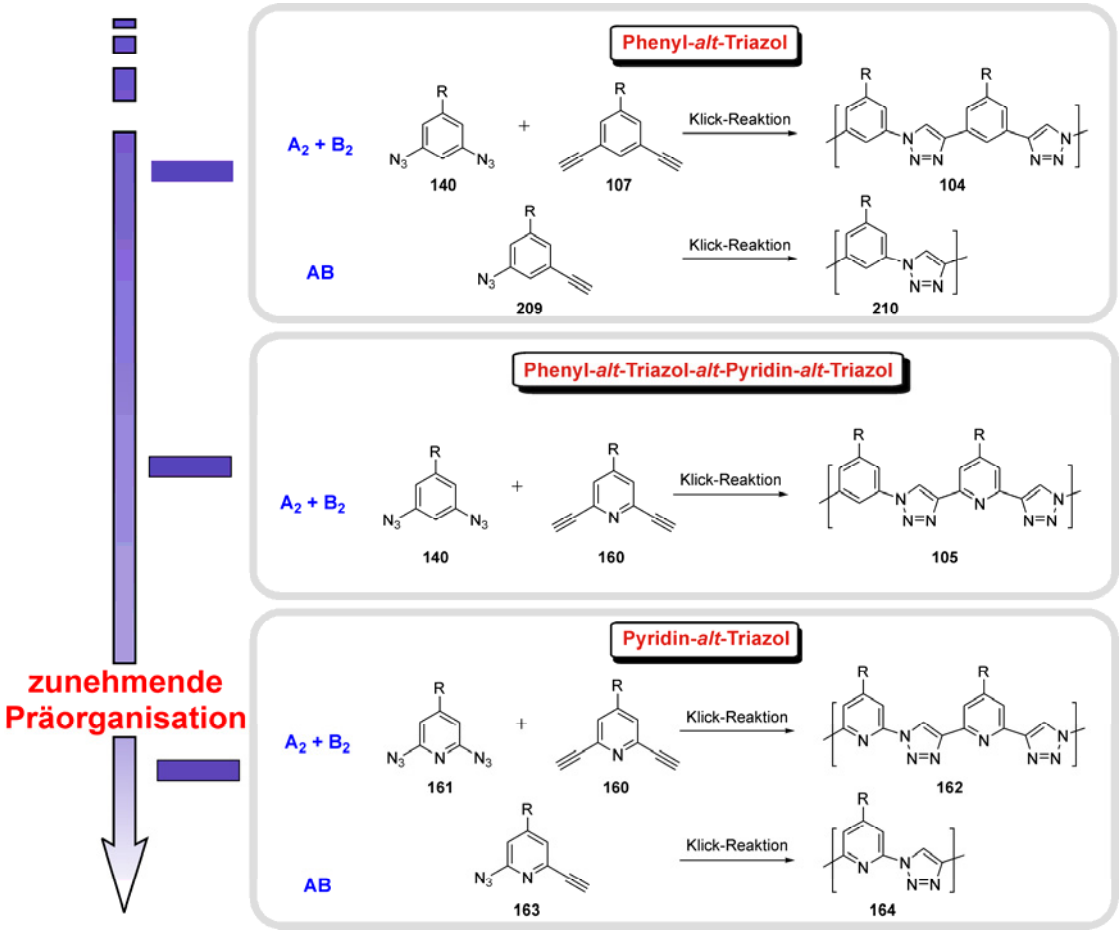


Abbildung 8–1: (A_2+B_2)- sowie (AB)-Poly-Klick-Reaktionen für die Darstellung von Polymeren mit drei verschiedenen Rückgraten sowie unterschiedlicher Konnektivität (Seitenketten sind der Übersichtlichkeit wegen als R abgekürzt und an dieser Stelle nicht näher klassifiziert).

In dieser Arbeit wurde ausschließlich der Polymerisationsansatz der ($A_2 + B_2$)-Polymerisation untersucht, da die hierfür benötigten A_2- und B_2-Monomerbausteine über die gleichen effizienten Syntheserouten dargestellt werden können, die bereits für die Synthese der BTP-Verbindungen (Kapitel 4.2) sowie der Klickamer-Oligomere (Kapitel 6.2.1) erarbeitet

wurden. Da das Monomer **161** bzw. dessen Derivate synthetisch nicht zugänglich waren, konnte die (A_2 + B_2)- oder (AB) -Polmerisation zu Polymeren mit rigidem Rückgrat **162** bzw. **164** nicht untersucht werden (siehe Kapitel 7).

Die in dieser Arbeit durchgeführten und untersuchten (A_2 + B_2)-Polymerisationen sind in Abbildung 8–2 zusammengefasst. Es sollten Polymere mit unterschiedlichem Polymerrückgrat dargestellt werden, die sich bedingt durch die (Hetero)aromatenringe in der Rigidität des Rückgrats voneinander unterscheiden. In das Phenyl-*alt*-Triazol-*alt*-Pyridin-*alt*-Triazol-Rückgrat **105** sind BTP-Einheiten implementiert, die zum einen eine gewisse Rigidität des Polymer-Rückgrats zur Folge haben, die sich positiv auf die helikale Faltung auswirkt (vergleiche hierzu das Kapitel 6), zum anderen reagieren die BTP-Einheiten responsiv auf Metallionen und Protonen. Durch Protonierung oder Metallierung kommt es zu einer starken strukturellen Änderung der BTP-Einheit, die in eine gestreckte Konformation übergeht (siehe Kapitel 4.7). Untersucht wurde die Möglichkeit, diese BTP-Einheiten im Polymerstrang strukturell schalten und damit auf das Faltungsverhalten der Polymere einwirken zu können.

In allen drei hier vorgestellten Polymerserien **104**, **105** und **111** sind chirale 3,5-Diazidobenzoesäureester **107** in das Rückgrat integriert. Dies ermöglicht es, das helikale Faltungsverhalten der Polymere mit Hilfe der CD-Spektroskopie vermessen zu können.

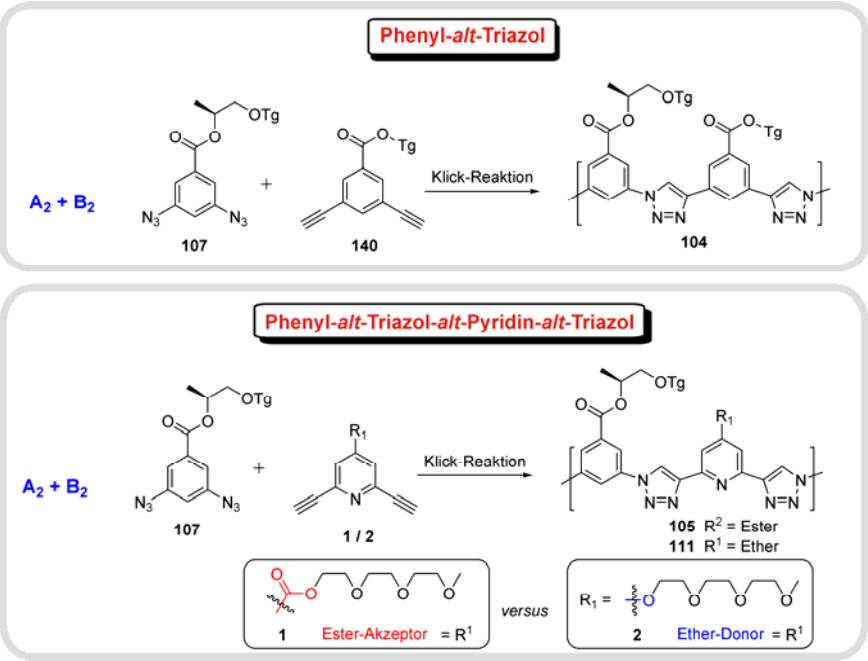


Abbildung 8–2: Synthese von Polymeren über eine A_2 + B_2 -Klick-Polymerisation mit Phenyl-*alt*-Triazol- (**104**) und Phenyl-*alt*-Triazol-Pyridin-*alt*-Triazol-Rückgraten (**105**, **111**), wobei letztere 4-Ether- oder 4-Ester-Funktionen an der 2,6-Diethynylpyridin-Komponente tragen.

Die Synthese der in Abbildung 8–2 aufgeführten Monomerbausteine **107**, **1**, und **2** wurde bereits in den Abschnitten 4.2 und 6.2.1 beschrieben.

8.2 Polymerisationsbedingungen der Poly-Klick-Reaktion

Die Reaktionsoptimierung der Poly-Klick-Reaktionen erfolgte anhand der Polymerisation von **1** und **107** zu **105**, da das 2,6-Diethynylpyridin **1** bei Raumtemperatur als Festsubstanz vorliegt und eine genaue Einwaage ermöglicht. Der bei Raumtemperatur als viskoses Öl vorliegende 3,5-Diazidobenzoesäureester **107** wurde in dem Reaktionskolben vorgelegt, dann das entsprechend abgewogene 2,6-Diethynylpyridin **1** hinzugegeben und anschließend die weiteren Schritte für die Polymerisation durchgeführt.

Die Wahl des Kupferkatalysators bzw. der Kupferquelle ist essentiell bei Klick-Reaktionen. Zudem wird durch die Kupferquelle bestimmt, welches Lösungsmittel in der Reaktion zu verwenden ist. Eine Unterscheidung lässt sich in Kupfer(II) und Kupfer(I)-Quellen machen, wobei in diesen Versuchen als Kupfer(II)-Quelle ausschließlich $CuSO_4$ verwendet wurde, das *in situ* mit Natriumascorbat zu Kupfer(I) reduziert wird. Die Kombination von $CuSO_4$ mit Natriumascorbat wird in der Literatur am häufigsten in Klick-Reaktionen verwendet.[22] Beide setzen aber ein wässriges Reaktionsmedium voraus, da die Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln ohne Wasseranteil sehr gering ist.

Für die Polymerisationen wurden als Kupfer(I)-Quellen Kupfer(I)-bromid (CuBr) und Tetrakis(acetonitril)kupfer(I)-hexafluorophosphat ($Cu(CH_3CN)_4PF_6$) verwendet. Diese wurden (meist) in Kombination mit Kupferspänen eingesetzt, um durch Disproportionierung oder Oxidation entstandenes Kupfer(II) in einer Komproportionierung mit dem Kupfer(0) wieder zu Kupfer(I) zu reduzieren.

Den Klick-Reaktionen wurden reaktionsbeschleunigende Liganden zugesetzt. Sie haben in Verbindung mit der Kupferionen-Quelle einen wesentlichen Einfluss auf den Verlauf und das Ergebnis der Reaktion. Zudem erhöhen sie die Löslichkeit des Kupfer(I)-Katalysators und schützen ihn vor Oxidation und Disproportionierung. Als Liganden wurden *N*,*N*'-Dimethylethylendiamin (dmen) und Tris-(benzyltriazolylmethyl)amin (TBTA) verwendet.

Als Lösungsmittel kamen Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), Tetrahydrofuran (THF) und Acetonitril (CH_3CN) bzw. in Verbindung mit $CuSO_4$ deren wässrige Mischungen zum Einsatz. Alle Reaktionen wurden unter anaeroben Bedingungen durchgeführt und die Reaktionsmischung vor Reaktionsbeginn entgast. Desweiteren wurden

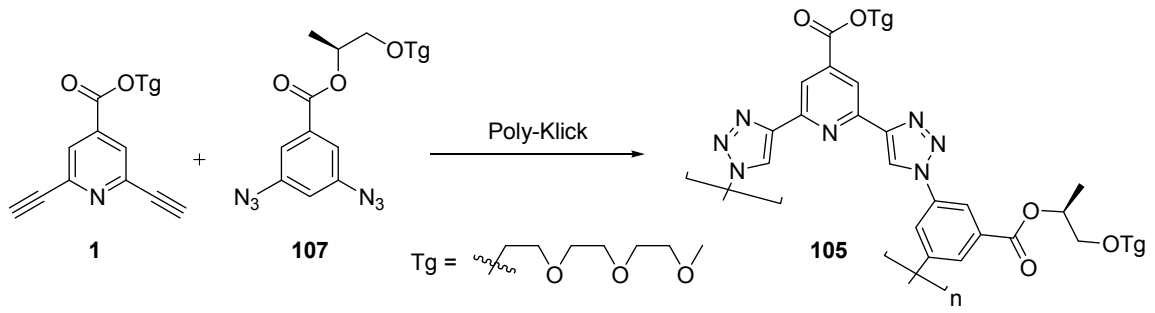
die Auswirkungen von Mikrowellenstrahlung und Ultraschall auf den Reaktionsverlauf untersucht.

Trotz dieser Einschränkungen auf die genannten Katalysatoren, Liganden, Lösungsmittel und sonstigen Reaktionsbedingungen, ergeben sich 108 durchführbare unterschiedliche Experimente. Nicht in diese Rechnung einbegriffen sind Referenzexperimente sowie konzentrationsabhängige Polymerisationen.

8.3 Ergebnisse der Klick-Polymerisation

In Tabelle 8-1 sind die repräsentativen Ergebnisse der durchgeführten Experimente hinsichtlich Molgewicht und Polydispersität aufgelistet. Wie bereits angesprochen sind die Reaktionsbedingungen in vielerlei Punkten wie beispielsweise der Art der Kupferquelle, der Äquivalentmenge der Kupferionen, der Art und Menge des Reduktionsmittels, der Konzentration der Monomere, der Art und Zusammensetzung des Lösungsmittels usw. veränderbar, wobei schwer abzuschätzen ist, inwieweit sich die einzelnen Faktoren aufeinander auswirken. Daher wurden die Reaktionsbedingungen so gewählt, wie sie zu dem Zeitpunkt der Durchführung am plausibelsten schienen. Viele Reaktionen wurden parallel durchgeführt, so dass nicht immer auf den in der Tabelle 8-1 vorliegenden Erkenntnissen aufgebaut werden konnte. Ein systematisches Ermitteln der Abhängigkeit der Reaktionsparameter voneinander sowie deren Einfluss auf den Reaktionsverlauf inklusive der Durchführung von Referenzexperimenten war im zeitlichen Rahmen der Doktorarbeit nicht möglich (und auch nicht unbedingt nötig).

Tabelle 8-1: Reaktionsbedingungen der Polymerisation von **1** und **107** zu **105** inklusive per analytische GPC ermittelte mittlere Molmassen M_W ([1] Monomer-Konzentration in mol/L; [2] GPC vor der als Größenausschlusschromatographie wirkenden Säulenchromatographie (SC); [3] nach der SC; [4] M_W: mittlere massengewichtete Molmasse; [5] US: Ultraschall für 6 h; [6] MW: Mikrowellenbestrahlung 65 °C, 10 Min.; [7] Mikrowellenbestrahlung 55 °C, 50 Min., siehe Kapitel 8.3.3; [8] Mikrowellenbestrahlung 60 °C und 70 °C, 50 Min., siehe Kapitel 8.3.2).



Eintrag	Reaktionsbedingungen					GPC vor SC [2]		GPC nach SC [3]	
	Katalysator	*Ligand*	*Lösungsmittel*	*c* [1]		*PDI*	M_W [4]	*PDI*	M_W
A	0.4 eq. $CuSO_4$/ Na Asc	0.8 eq. dmen	THF/H_2O 8/4	1.0		2.8	20100		
B	0.2 eq. $CuSO_4$/ Na Asc	0.4 eq. dmen	THF/H_2O 8/4	0.8		3.1	18500	1.6	26200
C	0.2 eq. $CuSO_4$/ Na Asc	0.4 eq. dmen	THF/H_2O 8/4	0.8	US [5]	3.7	26700	1.7	37100
D	0.1 eq. $CuSO_4$/ Na Asc	0.2 eq. dmen	THF/H_2O 8/4	0.7	MW [6]	3.4	21600		
E	0.2 eq. $CuSO_4$/ Na Asc	0.5 eq. dmen	THF/H_2O 8/4	1.0	MW [6]	3.24	21100		
F	0.2 eq. $Cu(CH_3CN)_4PF_6$	0.4 eq. dmen	THF	0.5	MW [7]	6.1	47600		
G	0.2 eq. CuBr	0.2 eq. TBTA	DMF	1.0		51.2	416100	5.6	621800
H	0.4 eq. CuBr	0.4 eq. TBTA	DMF	0.9		4.9	35800		
I	0.4 eq. CuBr	0.4 eq. TBTA	DMF	0.5	MW [8]	3.3	14900	1.4	32500

Alle Polymerisationsreaktionen wurden bei möglichst hohen Konzentrationen durchgeführt, da sich dies als ein wesentlicher Faktor für ein hohes Molgewicht herausgestellt hatte. Mit fortschreitender Polymerisations-Reaktion war eine starke Zunahme der Viskosität zu verzeichnen, die ab einem gewissen Punkt das durchmischende Rühren der Reaktionsmischung unmöglich machte. Ausgeprägt war diese Viskositätszunahme vor allem bei den Versuchen in den wässrigen Medien mit $CuSO_4$ und Natriumascorbat. Hier wirkte sich der Anteil Wasser, der hinzugegeben werden musste, um das Katalysatorsystem zu lösen, löslichkeitsverringernd auf das Polymer aus. Durch Verdünnen der Reaktionslösung konnten die meisten Bestandteile zwar wieder gelöst werden, jedoch wirken sich geringere Reaktionskonzentrationen negativ auf den Polymerisationsverlauf aus. Nicht kombiniert wurden $CuSO_4$ und Natriumascorbat mit TBTA, da letzteres in den wässrigen Systemen nicht in hohen Konzentrationen löslich ist.

Die Kupferionen der Reaktionslösungen der Polymerisationen wurden durch Ausfällen der Polymere in wässriger EDTA-Lösung oder/und Waschen mit dieser entfernt. Für die weitere Aufarbeitung zeigte sich, dass polare Verunreinigungen sowie niedermolekulare Bestandteile durch eine kurze Silicagel-Säulenchromatographie entfernt werden konnten, wobei die Trennung vor allem im Sinne einer Größenausschlusschromatographie erfolgte. Dadurch konnte in der Regel das mittlere Molgewicht der abgetrennten Polymere erhöht und die Polydispersität stark verringert werden. Einhergehend hatte dies allerdings meist einen starken Verlust der isolierten hochmolekularen Polymermasse zur Folge.

Ein Vergleich der in Tabelle 8-1 aufgeführten Ergebnisse ist zum Teil nur eingeschränkt möglich, da meist mehr als ein Reaktionsparameter verändert wurde. Die wichtigsten Trends sollen folgend diskutiert werden. Bei den Polymerisationsreaktionen mit $CuSO_4$ und Natriumascorbat mit zugesetztem dmen-Liganden in wässrigen Systemen (Tabelle 8-1, Ansätze A - E) scheint die Äquivalent-Menge an $CuSO_4$ sowie die Einwirkung von Mikrowellenstrahlung oder Ultraschall kaum einen Einfluss auf das Molgewicht und die Polydispersität zu haben. Im Schnitt wurden hier Polymermolmassen etwas über 20.000 g/mol erhalten. Dies entspricht im Schnitt etwa 30 erfolgten Klick-Additionsreaktionen. Gute Ergebnisse konnten bei der Reaktionsführung in THF unter Verwendung des Kupfer(I)-Komplexes $Cu(CH_3CN)_4PF_6$ in Verbindung mit dem Liganden dmen erzielt werden (Ansatz F). Diese Reaktion lief stark exotherm ab und lieferte unter Mikrowellenbestrahlung (40 W) ein hochmolekulares Polymer mit einer Molmasse von 47600 g/mol (entsprechend etwa 65 Klick-Additionsreaktionen). Die Polydispersität von 6.1 könnte sicherlich noch mit einer als

Größenausschlusssäulenchromatographie wirkenden Silicagel-Säule verringert werden (siehe 8.3.3).

Die Ergebnisse der Polymerisation mit CuBr und TBTA fallen sehr unterschiedlich aus (Ansätze G - I). Die Durchführung der Klick-Polymerisation im Mikrowellenreaktor bei 65 °C bei einer Bestrahlungsdauer von 50 Minuten lieferte ein Polymer von nur geringem Molgewicht ($M_W = 14.9 \cdot 10^3$ g/mol). Die gleiche Reaktion unter "normalen Bedingungen" bei Raumtemperatur durchgeführt lieferte nach 2 Tagen ein höhermolekulares Polymer mit $M_W = 35.8 \cdot 10^3$ g/mol. Ein von allen anderen Versuchen herausragendes Ergebnis wurde mit 0.2 Äquivalenten CuBr und TBTA erzielt: nach einer Woche Rühren bei Raumtemperatur wurde ein Polymer mit einem mittleren Molgewicht von $4.16 \cdot 10^5$ g/mol erhalten, das jedoch eine Polydispersität von 51.2 hatte. Diese konnte mit einer präparativen Größenausschlusssäulenchromatographie auf 5.6 verringert und das mittlere Molgewicht M_W auf $6.22 \cdot 10^5$ g/mol erhöht werden (siehe Kapitel 8.3.1).

Die Molmassen der Polymere wurden mit analytischer Gelpermeations-Chromatographie (GPC) ermittelt. Bei dieser analytischen Molmassenbestimmung können jedoch, bedingt durch die Polymerstruktur, die ermittelten Molmassen zum Teil erheblich von der tatsächlichen Molmasse abweichen. Dies soll folgend erläutert werden.

Mit der GPC wird die Retentionszeit der Polymerprobe auf der Säule ermittelt und dann automatisch einer Molmasse zugewiesen. Dies ist möglich durch zuvorige Kalibrierung der GPC mit verschiedenen engverteilten Polystyrol-Standards, wobei jeder Retentionszeit auf der GPC-Säule die Molmasse des entsprechenden Polystyrol-Standards zugewiesen wird. Die Verweilzeit (= Rückhaltezeit) auf der GPC-Säule und damit die Zuordnung der Polymermolmasse hängt primär davon ab, wie gut sich die Polymerstränge in die Poren der GPC-Säule einfügen und dadurch auf der Säule verweilen. Je geringer die Retentionszeit ist, desto größer wird –basierend auf der Kalibrierung mit dem Polystyrol-Standard– das Molgewicht kalkuliert (und *vice versa*). Polymere, deren Struktur und Rigidität ähnlich dem des Polystyrols sind, lassen eine recht genaue Molgewichtsbestimmung zu. Die hier vorgestellten Klick-Polymere haben aber eine vollkommen andere Struktur als der Polystyrol-Standard und zudem nehmen sie unter den Messbedingungen wahrscheinlich eine kompakte helikale Konformation in Lösung ein (Kapitel 8.3.5), während das Polystyrol als ungeordnetes Knäuel vorliegt. Dadurch ist die tatsächliche Polymerlänge gegenüber der entfalteten Konformation verkürzt und das hydrodynamische Volumen kleiner. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass das tatsächliche Polymergewicht weitaus größer ist als mit Hilfe

der analytischen GPC ermittelt wurde. Diese Annahme wird auch dadurch untermauert, dass beispielsweise das Molgewicht M_n des Oligomers **110** mit Hilfe der GPC um einen Faktor von 1.6 zu niedrig bestimmt wurde.

Bei den hier vorgestellten Polymerisationen ist zu beachten, dass zwei Punkte konträr zueinander wirken und die Bildung von noch höhermolekularem Polymer verhindern: zum einen hat sich herausgestellt, dass eine hohe (Anfangs)-Konzentration der Monomere für die Gewinnung von möglichst hochmolekularem Polymer vorliegen sollte. Zum anderen nimmt aber die Viskosität des Reaktionsansatzes mit fortschreitender Reaktion so stark zu, dass anzunehmen ist, dass ein Fortlaufen der Polymerisationsreaktion nicht mehr möglich ist. Es kommt also zwangsweise zur Verlangsamung bzw. zum Stillstand der Polymerisation, dadurch dass die Monomerbausteine bzw. Oligomerstränge nicht mehr (effizient) zu den reaktiven Termini der Polymerketten diffundieren können. Die Polymerisation kann erst dann weiterlaufen, wenn die Reaktionslösung verdünnt wird (für ein erneutes Anspringen der Polymerisationsreaktion spricht die erneute Zunahme der Viskosität). Es ist schwer abzuschätzen, inwieweit sich dieser Sachverhalt (negativ) auf den Reaktionsverlauf und damit die Molmasse der Polymere bzw. deren Polydispersität auswirkt.

Folgend werden drei signifikante Polymerisationsversuche eingehender diskutiert.

8.3.1 Polymerisation bei Raumtemperatur (Ansatz G)

Das Resultat des Versuchs G sticht vor allem durch sein sehr hohes Molgewicht von über $6.2 \cdot 10^5$ g/mol hervor. Hier wurden beide Monomere **1** und **107** in einer Konzentration von je 1.0 mol/L in DMF vorgelegt, Kupferdraht hinzugefügt und zu der entgasten Lösung CuBr und TBTA hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 7 Tage bei Raumtemperatur in Dunkelheit unter Schutzgasatmosphäre gerührt.

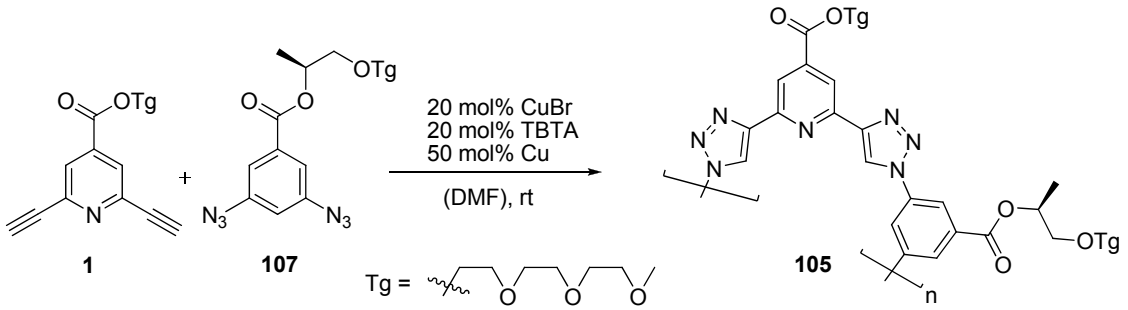


Abbildung 8–3: Polymerisationsreaktion zu **105** mit CuBr und TBTA in DMF bei Raumtemperatur.

Für die Aufarbeitung wurde der Reaktionsansatz mit Aceton verdünnt und in wässrige EDTA-Lösung getropft, um die Kupferionen abzutrennen. Es bildete sich ein gelber Niederschlag, der abzentrifugiert wurde. Nach Trocknen im Vakuum wurden 474 mg (71% Massenausbeute) eines gelben Wachses erhalten. Dessen GPC-Spektrum (Abbildung 8–4) zeigt ein hohes Gewichtsmittel der Molmasse von $4.2 \cdot 10^5$ g/mol aber auch eine äußerst breite Molmassenverteilung (Polydispersität, PDI) von über 51 an. Die beiden scharfen Signale bei ca. $1 \cdot 10^3$ g/mol und $3 \cdot 10^3$ g/mol sind wahrscheinlich auf gebildete Makrocyclen zurückzuführen.

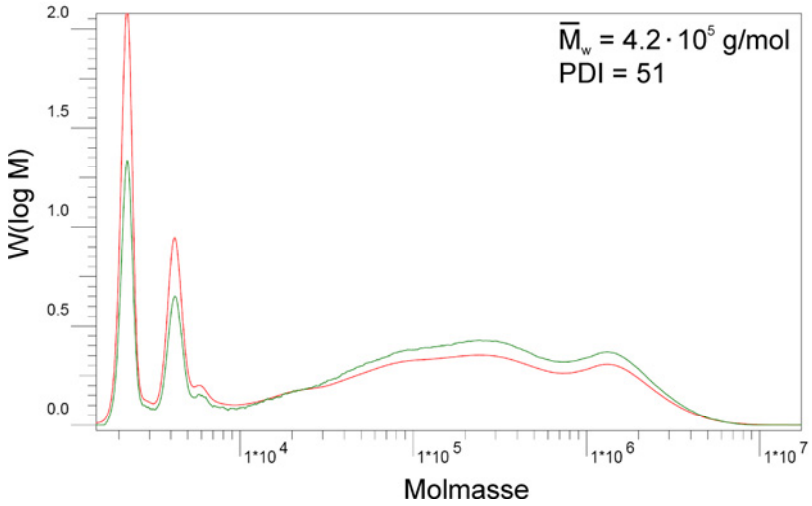


Abbildung 8–4: Das GPC-Spektrum der Rohsubstanz des Reaktionsansatzes G zu **105** zeigt eine breite Molmassenverteilung von über 51 sowie eine relative hohe gemittelte Molmasse M_w von $4.2 \bullet 10^5$ g/mol an (GPC-Meßbedingungen: DMF, 70 °C, grüne Kurven: Detektion über Brechungsindex (RI); rote Kurven: Detektion über UV/vis-Absorption bei 300 nm).

Für die weitere Aufarbeitung wurde eine Säulenchromatographie durchgeführt, um Reste von polaren Verunreinigungen zu entfernen, vor allem aber um im Sinne einer Größenausschlusschromatographie die niedermolekularen Bestandteile von den höhermolekularen abzutrennen. Hierzu wurde das Rohprodukt auf eine Kieselgelsäule aufgetragen und mit Dichlormethan eluiert. Die Polarität des Lösungsmittels wurde sukzessive durch Zugabe von Methanol erhöht. Die erhaltenen Fraktionen wurden anschließend erneut mit der analytischen GPC in DMF analysiert.

Die Abbildung 8–5 zeigt das GPC-Spektrum der Fraktion, die durch Eluieren mit reinem Dichlormethan erhalten wurden. Die Polydispersität konnte auf 5.6 gesenkt und dadurch das Gewichtsmittel auf $6.2 \cdot 10^5$ g/mol erhöht werden. Allerdings wurde die Massenausbeute durch diesen Schritt der Aufarbeitung auf 16% (78 mg) gesenkt. In den späteren Fraktionen

mit höherem Methanolanteil wurden die niedermolekularen Bestanteile eluiert (wie vermutlich die Ringschlussprodukte).

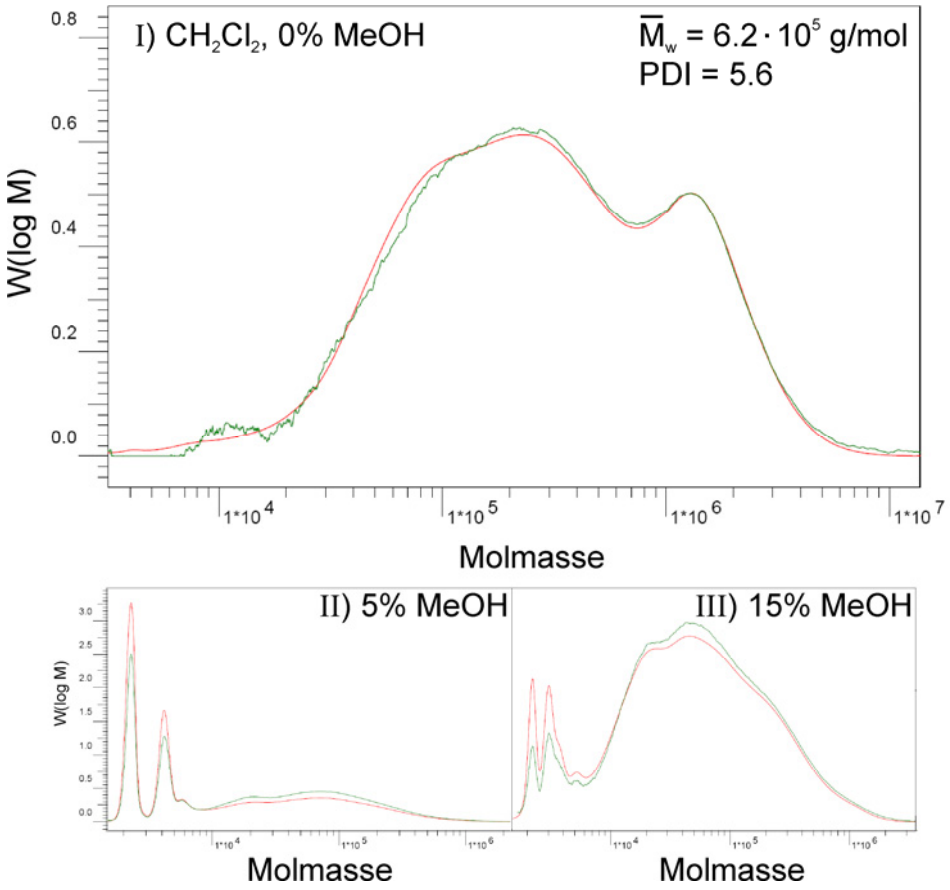


Abbildung 8–5: GPC-Spektren der Poly-Klick-Reaktion G zu **105** nach Aufreinigung durch Säulenchromatographie. Eluent: I) CH_2Cl_2 + 0% MeOH; II) CH_2Cl_2 + 5% MeOH; III) CH_2Cl_2 + 15% MeOH (GPC-Meßbedingungen: DMF, 70 °C, grüne Kurven: Detektion über Brechungsindex (RI); rote Kurven: Detektion über UV/vis-Absorption bei 300 nm).

8.3.2 Polymerisation unter Mikrowellenbestrahlung (Ansatz I)

Das ähnliche Reaktionsprotokoll wie es unter Kapitel 8.3.1 beschrieben ist, um hochmolekulare Polymere des Rückgrats **105** mit akzeptabler Polydispersität zu synthetisieren, wurde unter der Einwirkung von Mikrowellenbestrahlung wiederholt (Ansatz I). Aufgrund der starken Wechselwirkung von elementarem Kupfer mit Mikrowellenstrahlen wurden keine Kupferspäne zugesetzt.

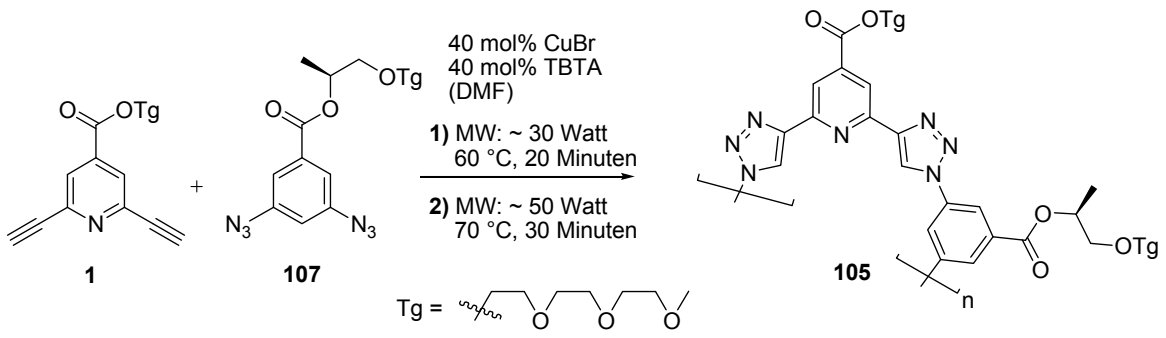


Abbildung 8–6: Polymerisationsreaktion unter Mikrowellenbestrahlung (MW) mit 30 Watt gefolgt von 50 Watt.

Zunächst wurde für 20 Minuten unter Mikrowellenbestrahlung gerührt. Als Mikrowellenprotokoll wurden folgende Parameter gewählt: die gerührte Reaktionsmischung wurde unter Luftstrom-Kühlung bei einer Temperatur von 60 °C für 20 Minuten unter Mikrowellenstrahlung mit einer durchschnittlichen Leistung von 30 Watt bestrahlt. Da die ionische Lösung die Mikrowellenstrahlung stark absorbiert, konnte nicht mit einer höheren Wattleistung bestrahlt werden, um die vorgesehene Temperatur von 60 °C nicht zu überschreiten. Die Lösung hatte nach der Bestrahlungszeit eine braune Färbung angenommen, war aber noch nicht stark viskos. Auf den Erkenntnissen der vorher durchgeführten Polymerisationsreaktionen bezüglich des Zusammenhangs zwischen Viskosität und Polymerisationsgrad basierend, wurde daher folgend für 30 Minuten auf 70 °C erhitzt (vgl. Abbildung 8–7). Es wurde im Schnitt eine Leistung von 50 Watt erreicht. Die Mikrowellenreaktion wurde nicht bei höheren Temperaturen als 70 °C durchgeführt, um die Möglichkeit einer *thermisch* induzierten, gering regioselektiven Cycloaddition zu verhindern (*Tang* und Mitarbeiter polymerisieren kupferionenfrei bei 100°C mit einer für unsere Foldamere ungenügenden 1,4-Regioselektivität von ~92%[23]). Nach der Bestrahlung lag eine viskose, dunkelbraune Reaktionsmischung vor, die nach Verdünnen mit entgastem DMF für weitere zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt wurde.

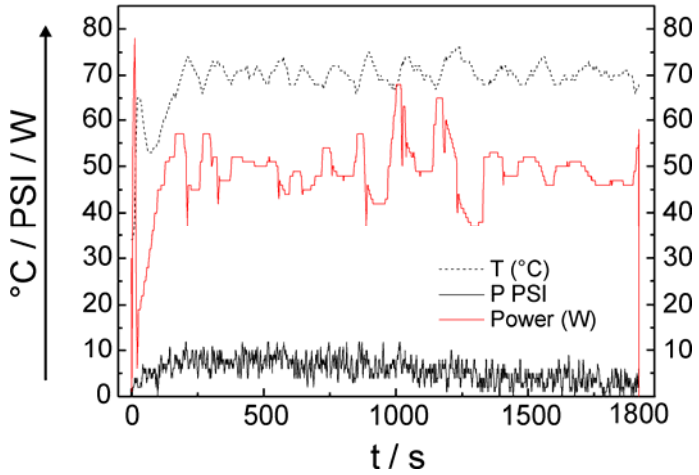


Abbildung 8–7: Reaktionsführung unter Mikrowellenbestrahlung bei 70 °C.

Um die Reaktion aufzuarbeiten wurde die Reaktionsmischung mit Aceton verdünnt, das Polymer in wässriger EDTA-Lösung ausgefällt und der Niederschlag abfiltriert, erneut in Dichlormethan gelöst und mit wässriger EDTA-Lösung gewaschen. Nach Trocknen im Ölpumpenvakuum wurden 330 mg (32% Massenausbeute) eines braunen Wachses erhalten. Das GPC-Spektrum der Rohpolymerprobe ähnelt der des Reaktionsansatzes G und ist in Abbildung 8–8 links dargestellt.

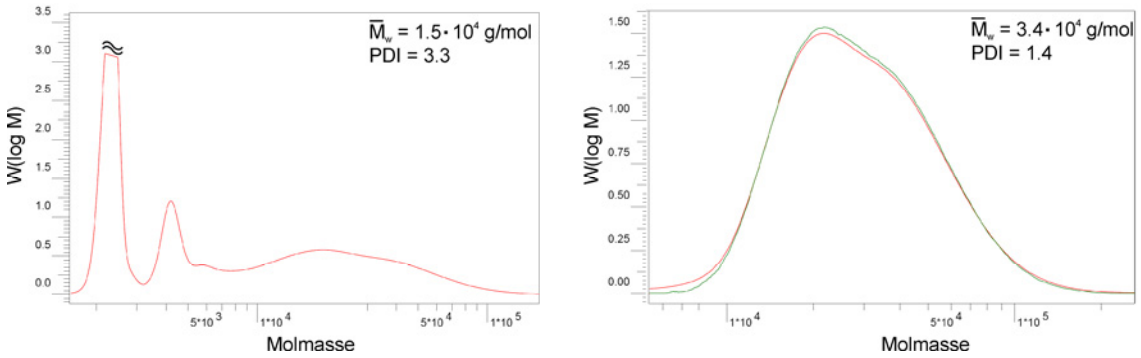


Abbildung 8–8: GPC-Spektren des Polymerisationsatzes I. Links: Roh-Spektrum nach wässriger Aufarbeitung. Rechts: nach säulenchromatographischer Separation (Silika-Gel) mit CH_2Cl_2 im Sinne einer Größenausschluss-Trennung (GPC-Meßbedingungen: DMF, 70 °C, grüne Kurven: Detektion über Brechungsindex (RI); rote Kurven: Detektion über UV/vis-Absorption bei 300 nm).

Mit einer chromatographischen Kieselgelsäule im Sinne einer präparativen Größenausschlusschromatographie wurde mit Dichlormethan und steigendem Methanolanteil als Eluenten die Polymerprobe aufgetrennt. Die Polydispersität der mit Dichlormethan eluierten Fraktion konnte auf nur 1.4 gesenkt werden, während sich die mittlere Molmasse M_W dieser Fraktion auf $3.4 \cdot 10^4$ g/mol verdoppelte (Abbildung 8–8, rechts). Dieses Ergebnis

lässt sich durchaus mit dem Resultat von *Yashima* und Mitarbeitern vergleichen, die chirale Polymere mit einem Phenyl-*alt*-Triazol-Rückgrat mit einem mittleren Molgewicht von $M_w = 4.3\ 10^4$ g/mol und einer Polydispersität von 3.8 unter Mikrowellenbestrahlung bei 130 °C synthetisierten.[21] In den Fraktionen, die mit 2 Vol% Methanol und 5 Vol% Methanol eluiert wurden, ist das niedermolekulare Material (wahrscheinlich Ringschlussverbindungen) enthalten, während die Fraktionen mit 8 Vol% und 10 Vol% Methanol wieder fast nur polymeres Material enthalten (vgl. Abbildung 8–9).

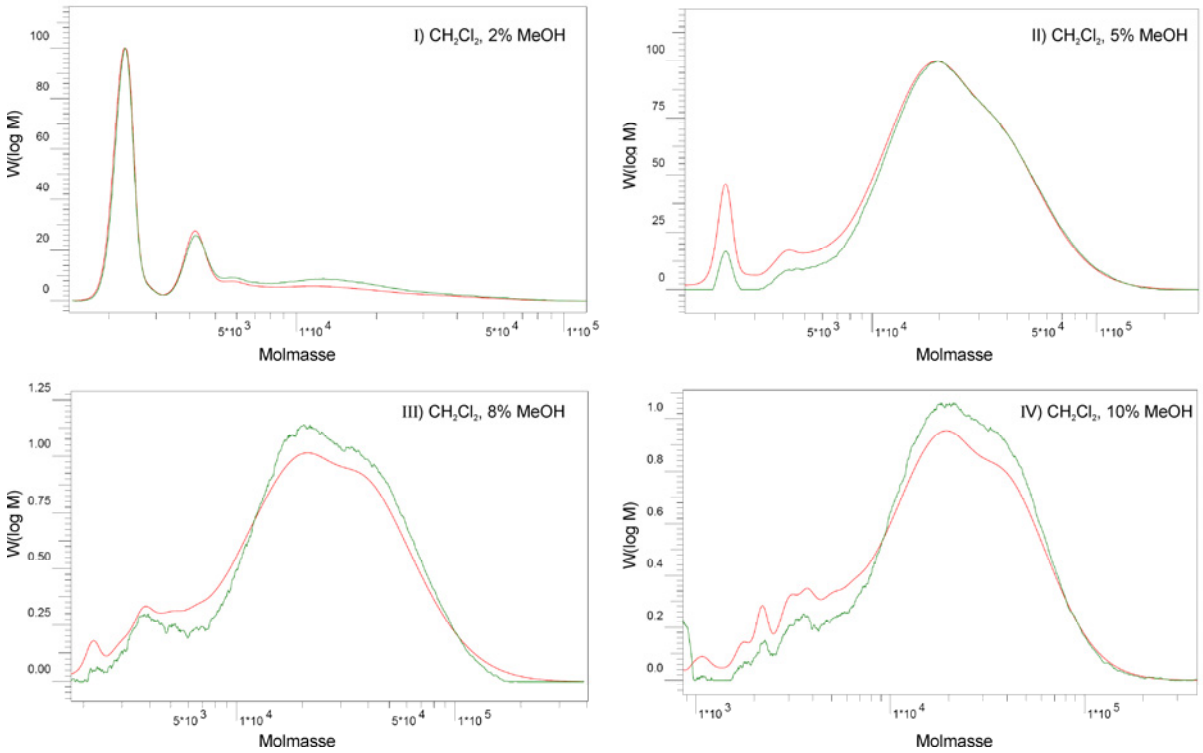


Abbildung 8–9: GPC-Spektren (Lösungsmittel DMF, vermessen bei 70 °C) der einzelnen Fraktionen der Poly-Klick-Reaktion I. Aufgereinigt wurde durch Säulenchromatographie im Sinne einer Quasi-Größenausschluss-Trennung mit folgenden Eluenten: I) CH_2Cl_2 + 2% MeOH; II) CH_2Cl_2 + 5% MeOH; III) CH_2Cl_2 + 8% MeOH; IV) CH_2Cl_2 + 10% MeOH; (GPC-Meßbedingungen: DMF, 70 °C, grüne Kurven: Detektion über Brechungsindex (RI); rote Kurven: Detektion über UV/vis-Absorption bei 300 nm).

8.3.3 Klick-Polymerisation mit Cu(I) und dmen (Ansatz F)

Eine erstaunliche Beobachtung wurde bei der Verwendung von $Cu(CH_3CN)_4PF_6$ und *N*,*N*'-Dimethylethylendiamin (dmen) als Katalysatorsystem gemacht. Hier stellte sich heraus, dass, nachdem die beiden Monomere und der Cu(I)-Katalysator vermischt worden sind, bei Zugabe des dmen-Liganden augenblicklich eine heftig ablaufende Reaktion einsetzt, die so exotherm ist, dass es zu einer Zersetzung der Reaktionskomponenten kommt (Schwarzfärbung unter

starker Hitzeentwicklung). Diese heftig ablaufende Polymerisationsreaktion schien sehr vielversprechend für die Synthese von hochpolymerem Material, wenn sie kontrolliert abläuft. Die Zugabe des dmen-Liganden zu der auf 0 °C abgekühlten Reaktionslösung, gefolgt von einem langsamen Auftauen auf Raumtemperatur, lies die Reaktion kontrolliert ablaufen.

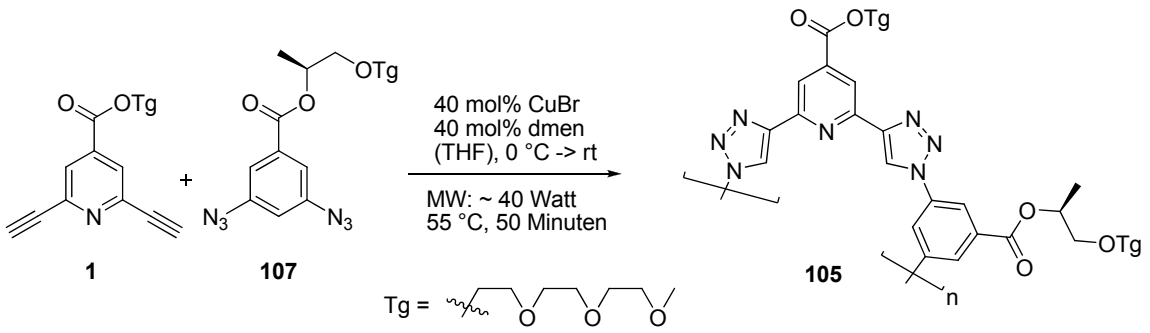


Abbildung 8–10: Poly-Klick-Reaktion mit CuBr und dmen bei 40 Watt Mikrowellenbestrahlung.

Es folgte die Mikrowellenbestrahlung bei 55 °C Reaktionstemperatur für 50 Minuten. Die Aufarbeitung erfolgte wie in Abschnitt 8.3.2 beschrieben. Nach Trocknen im Ölpumpenvakuum wurden 323 mg eines gelb-braunen Wachses erhalten (95% Massenausbeute) mit einem mittleren Molgewicht M_w von $4.8 \cdot 10^4$ g/mol und einer Polydispersität von 6.1 (vgl. Abbildung 8–11). Diese kann mit einer als Größenausschlusschromatographie wirkenden Säulenchromatographie sicherlich noch verringert und das mittlere Molgewicht M_w erhöht werden. Wie in den anderen Polymerisationsansätzen auch sind bei ca. $2.2 \cdot 10^4$ g/mol und $4.3 \cdot 10^4$ g/mol die recht scharf definierten Molmassenpeaks der vermutlichen Makrocyclen zu beobachten.

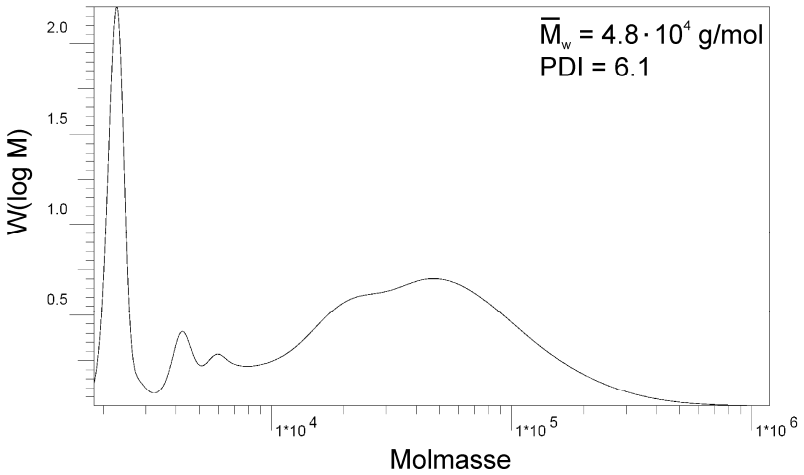


Abbildung 8–11: GPC-Spektrum der Roh-Substanz der Poly-Klick-Reaktion F nach wässriger Aufreinigung (GPC-Meßbedingungen: DMF, 70 °C, Detektion über UV/vis-Absorption bei 300 nm).

8.3.4 Klick-Polymerisation zu dem Polymer mit Phenyl-*alt*-Triazol-Rückgrat

Die Polymerisation der beiden Monomere **140** und **107** zu dem Polymer **104** mit dem Phenyl-*alt*-Triazol-Rückgrat erfolgte in Anlehnung an die in Tabelle 8-1 aufgeführten Polymerisations-Reaktionsprotokolle. Verwendet wurde das Katalysatorsystem CuBr und TBTA in DMF (Ansatz G) sowie CuBr mit dem Aminliganden dmen in DMF (Abbildung 8–12). Nach spätestens 10 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur hatte in beiden Fällen die Viskosität der Reaktionslösung so stark zugenommen, dass ein weiteres durchmischendes Rühren nicht möglich war.

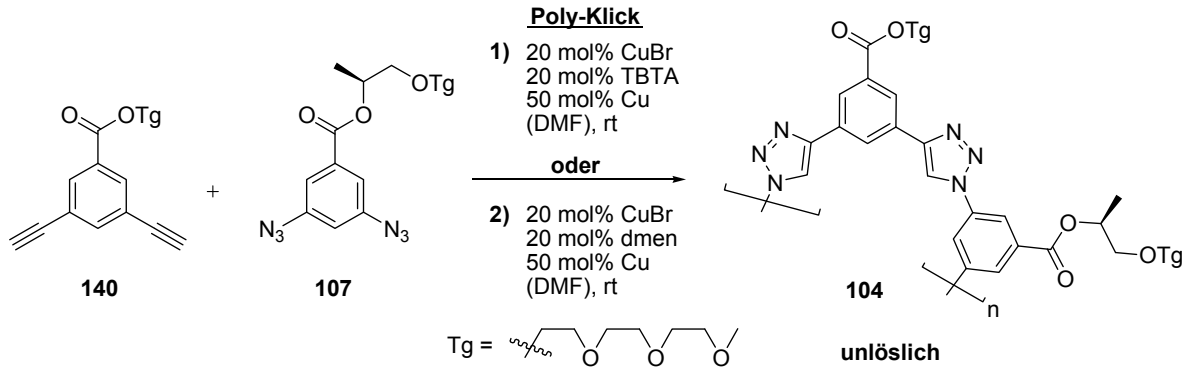


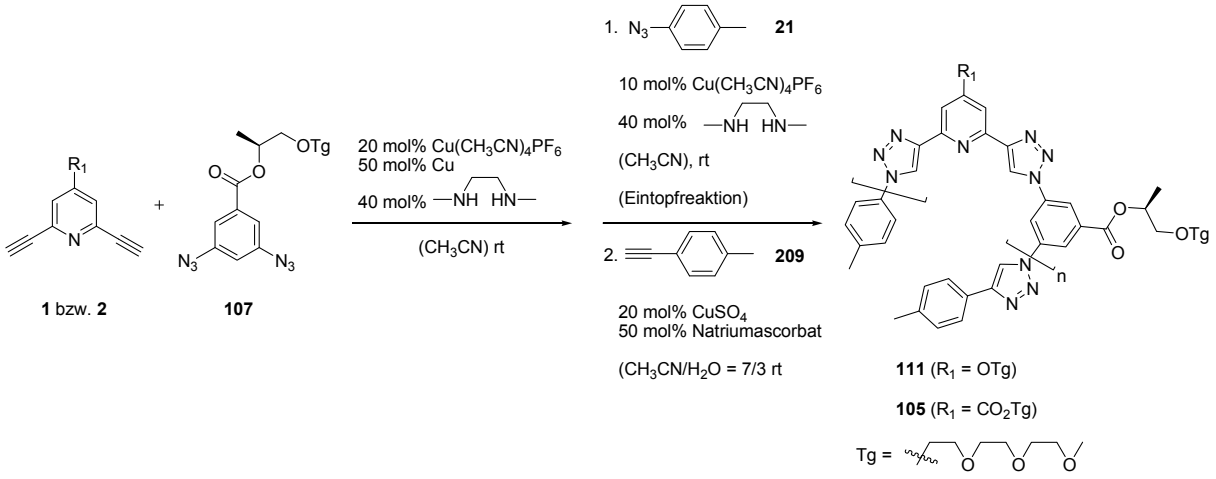
Abbildung 8–12: Die Poly-Klickreaktion der Monomere **140** und **107** führte zu der Bildung von gummiartigem, unlöslichem Polymer **104**.

Die Zugabe von einer Reihe verschiedener Lösungsmittel wie CH_2Cl_2, DMF, THF oder DMSO konnte die gummiartigen Gele nicht in Lösung bringen. Auch das Einwirken von Ultraschall sowie das Erwärmen der genannten Lösungsmittel-Gel-Gemische bis zum Refluxen führte nicht zum Auflösen des Gels. Der Versuch die im Gel gebundenen Kupferionen durch Behandeln wässriger EDTA-Lösung oder wässriger Natriumcyanid-Lösung herauszulösen und damit das Polymer in Lösung zu bringen, scheiterte. Auch das Einwirken von heißer wässriger HCl konnte das Gel nicht auflösen. Eine Vermessung sowie weitere Untersuchung des Polymers **104** mit sicherlich interessanten Eigenschaften konnte aufgrund der Unprozessierbarkeit nicht erfolgen.

8.3.5 Synthese, Faltungsverhalten und Gelbildung terminierter Polymere

Die Monomere **1** und **107** sowie **2** und **107** wurden mit dem Katalysatorsystem $Cu(CH_3CN)_4PF_6$ und *N*,*N*'-Dimethylethylendiamin (dmen) ähnlich zu dem Klick-Polymerisationsprotokoll von Abschnitt 8.3.3, jedoch ohne Mikrowelleneinstrahlung,

innerhalb von 4 Tagen zu den Polymeren **105** bzw. **111** mit dem Polymerrückgrat Phenyl-*alt*-Triazol-*alt*-Pyridin-*alt*-Triazol umgesetzt (Schema 8.3-1). Es folgte die Terminierung der Polymerenden durch definierte Tolyl-Endgruppen. Hierzu wurde dem Reaktionsansatz Tolylazid **21** im Überschuss zugefügt und in einer Eintopfreaktion zunächst die Acetylen-Funktionalitäten der Polymerenden in einer Klick-Reaktion terminiert. Nach Aufarbeitung und Entfernen von verbliebenem Tolylazid **21** wurden die Azidfunktionalitäten der Polymere durch Klick-Reaktion mit 4-Tolylacetylen **209** in unreaktive Triazolylaryltermini überführt. Anschließend wurden in der Aufarbeitung zunächst die Kupferionen durch Waschen der CH_2Cl_2-Polymerlösung mit wässriger EDTA-Lösung entfernt und das Polymer durch eine als Größenaufschlusschromatographie wirkende Silicagel-Säule von niedermolekularen Bestandteilen befreit. Die auf diese Weise gewonnen Polymere **104** und **111** besaßen ein mittleres Molgewicht von $M_w = 1.6 \cdot 10^3$ - $5.3 \cdot 10^3$ und eine Polydispersität von 1.5 - 2.3 wie mit analytischer GPC (Eluent: THF) ermittelt wurde.



Schema 8.3-1: $A_2 + B_2$ Klick-Polymerisation gefolgt von der Terminierung der Polymerenden.

Das Faltungsverhalten des Polymers **111** wurde in Lösung mit Hilfe von UV/vis- und CD-Spektroskopie unter verschiedenen Bedingungen analysiert. Es zeigte sich ein im Vergleich zu dem Oligomer **147** (mit gleichem Rückgrat und Seitenkettenanbindung, Kapitel 6.4) in vielerlei Hinsicht konträres Faltungsverhalten.

Die UV/vis-Spektren des Polymers **111** in den Lösungsmitteln CH_3CN, CH_2Cl_2 und $CHCl_3$ besitzen eine intensive Bande bei 230 nm mit einer Schulter bei 310 nm, die dem $\pi \rightarrow \pi^*$-Übergang des heteroaromatischen Rückgrats zugeordnet werden kann (Abbildung 8–13, oben). Das intensive Absorptionsmaximum des Polymerrückgrats geht mit einem deutlich ausgeprägten Kurvenverlauf im CD-Spektrum einher, das eine negative

Excitonenchiralität[24,25] mit einem Nulldurchgang bei 250 nm und ein negatives Signal bei 330 nm zeigt (Abbildung 8–13, unten). Im Gegensatz zu dem Oligomer **147** wird bereits in reinem Acetonitril ein ausgeprägtes CD-Signal erhalten, indikativ für die Population einer helikalen Konformation mit Überschuss einer Händigkeit als Folge des Chiralitätstransfers von der chiralen Seitenkette auf das Polymerrückgrat. Zudem besitzt der auftretende Cotton-Effekt (überraschenderweise) eine *negative* Excitonenchiralität, während bei dem Oligomer **147** in wässrigem Acetonitril ein positiver Cotton-Effekt zu beobachten ist. Bei dem Oligomer **147** musste die solvophobe Triebkraft durch Erhöhen des Wasseranteils in Acetonitril verstärkt werden, um eine ausgeprägte helikale Faltung beobachten zu können. Das Polymer **111** populiert die helikale Konformation nicht nur in reinem Acetonitril, sondern auch in unpolaren Lösungsmitteln wie CH_2Cl_2 und $CHCl_3$ wie anhand des ausgeprägten Cotton-Effekts zu erkennen ist. Daher ist folgerichtig bei dem Polymer **111** nicht der solvophobe Effekt die entscheidende Triebkraft der helikalen Faltung – im Gegensatz zu der Gewichtung der in den Oligomeren **147**, **149** und **110** wirkenden Kräfte. In dem Polymer **111** scheint die kompakte, helikale Konformation primär durch die in das Polymerrückgrat integrierten, präorganisierten BTP-Einheiten sowie den intramolekularen π,π-Wechselwirkungen der gestapelten aromatischen Ringe stabilisiert zu werden. Der Unterschied der helikalen Faltung der Oligomere und Polymere kann in der unterschiedlichen Länge der Stränge gesucht werden. Bedingt durch die größere Länge der Polymerketten gegenüber der Länge der Oligomere bestehend aus 17 aromatischen Ringen ist anzunehmen, dass sich beispielsweise die Vielzahl der einzelnen Terme der π,π-Wechselwirkungen der gestapelten Aromatenringe zu einer solch großen attraktiven Wechselwirkung addiert, dass der Verlust der Entropie weit überkompensiert wird und eine stabile helikale Konformation resultiert.

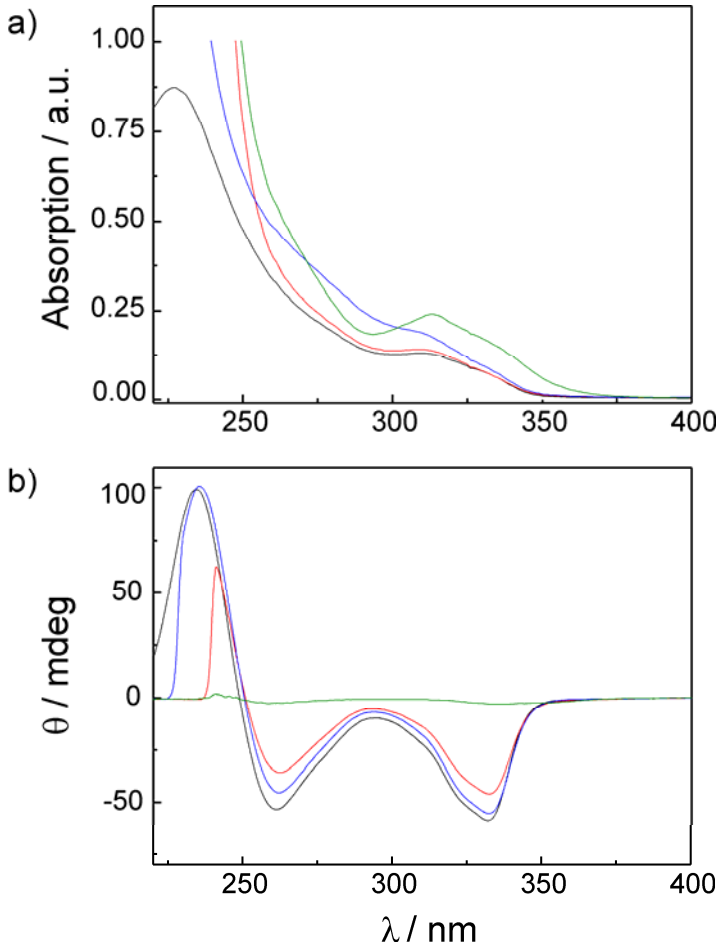


Abbildung 8–13: (a) UV/vis-Absorptionsspektren und (b) CD-Spektren des Polymers **111** in Acetonitril (schwarze Kurve), $CHCl_3$ (rote Kurve), CH_2Cl_2 (blaue Kurve) und $CHCl_3$ versetzt mit TFA (grüne Kurve).

Wie bereits angesprochen liegt in Chloroform eine helikale Konformation mit Überschuss eines Helixdrehsinns vor (Abbildung 8–13 b), rote Kurve). Der Zusatz von Trifluoressigsäure (TFA) zu der Chloroformlösung hat zur Folge, dass das ausgeprägte CD-Signal mit negativer Excitonenchiralität in eine (nahezu) Nullkurve übergeht (Abbildung 8–13 b), grüne Kurve). Dies spricht für die Zerstörung der helikalen Konformation durch die Protonierung mit der TFA. Hierbei stellen die BTP-Strukturen die responsiven Einheiten dar, die von der gebeugten Konformation in die gestreckte geschaltet werden und dadurch zum Aufbrechen der helikalen Konformation führen (vgl. Abbildung 8–14).

Ebenso spricht auch die hyperchrome Bandenverschiebung im UV/vis-Spektrum (rote Kurve: $CHCl_3$, grüne Kurve: $CHCl_3$ versetzt mit TFA) für die abnehmende intramolekulare Wechselwirkung der aromatischen Ringe, bedingt durch das Aufbrechen der helikalen Konformation.

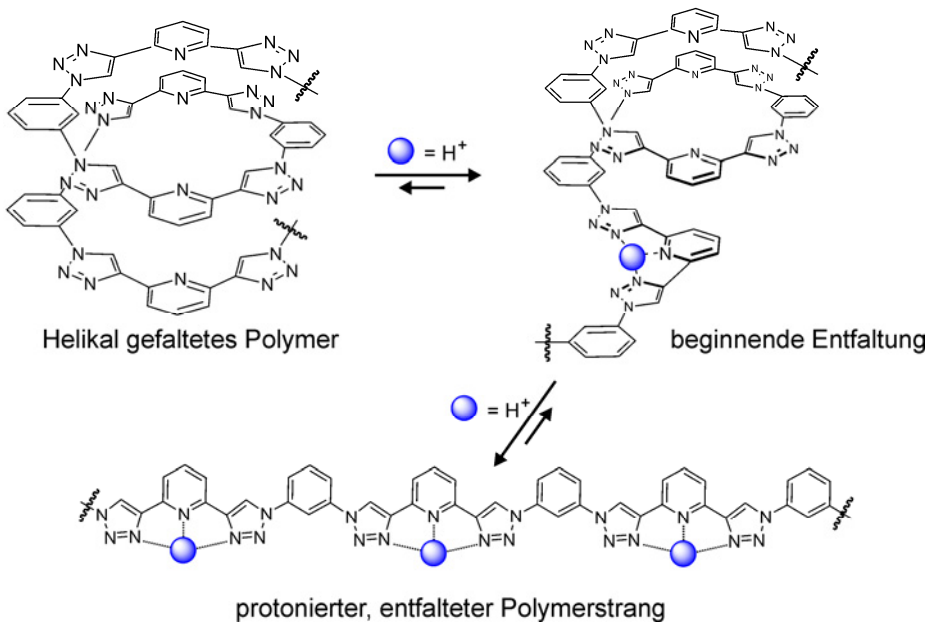


Abbildung 8–14: Illustration des Aufbrechens der helikalen Konformation durch Protonierung der BTP-Einheiten.

In einem qualitativen Handversuch wurden zu der Acetonitril-Lösung des Polymers **111**, das in Acetonitril in einer helikalen Konformation vorliegt wie anhand der CD-Spektren nachgewiesen wurde, (entgaste) Acetonitril-Lösungen diverser Übergangsmetallionen-Lösungen wie Zn^{2+}, Fe^{2+} und Eu^{3+} hinzugesetzt. Aus vorherigen Arbeiten war bereits bekannt, dass BTP-Liganden sehr gut an diese Übergangsmetallionen koordinieren können unter Ausbildung von Metallkomplexen (siehe Kapitel 4.6).[26] Mit der Zugabe der Metallionen zu der Acetonitril-Polymerlösung nahm die Viskosität der Lösung augenblicklich sehr stark zu bis nach Sekunden schließlich ein zähes Gel vorlag. Dies ist in Abbildung 8–15 in den Fotos vor (a)) und nach (b)) Zugabe einer Eisen(II)triflat-Acetonitril-Lösung zu der Polymerlösung dargestellt.

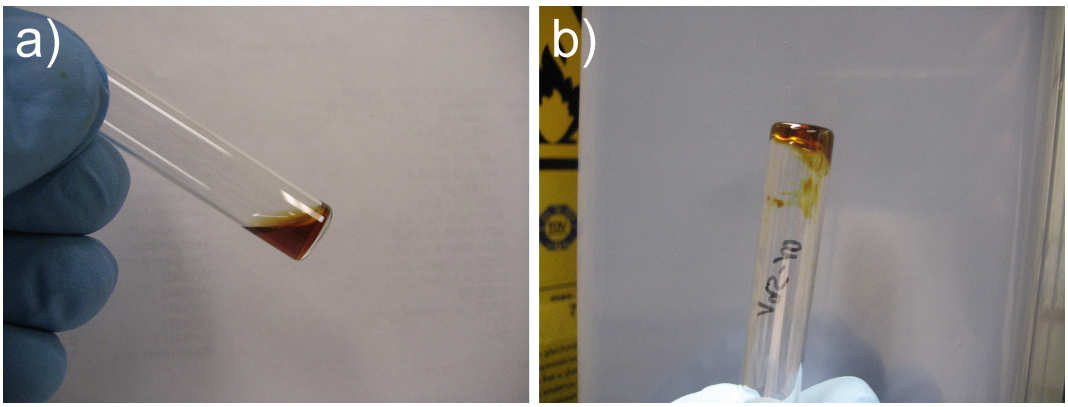


Abbildung 8–15: (a) Acetonitril-Lösung des Polymers (b) viskoses Gel nach Zugabe der Fe(II)OTf_2 –Acetonitril-Lösung.

Erklärt werden kann die Bildung des hochviskosen Gels über die koordinative Kreuzverlinkung der Polymerketten durch die Metallionen, die zu der Bildung der supramolekularen Gelstruktur[27,28] führt (vgl. Abbildung 8–16). Analog zu der oben beschriebenen Protonierung hat die Koordination an Metallionen das Aufbrechen der helikalen Struktur zur Folge. Darüber hinaus führen die Metallionen zu der koordinativen Kreuzverlinkung der Polymerstränge wie in Abbildung 8–16 illustriert ist.

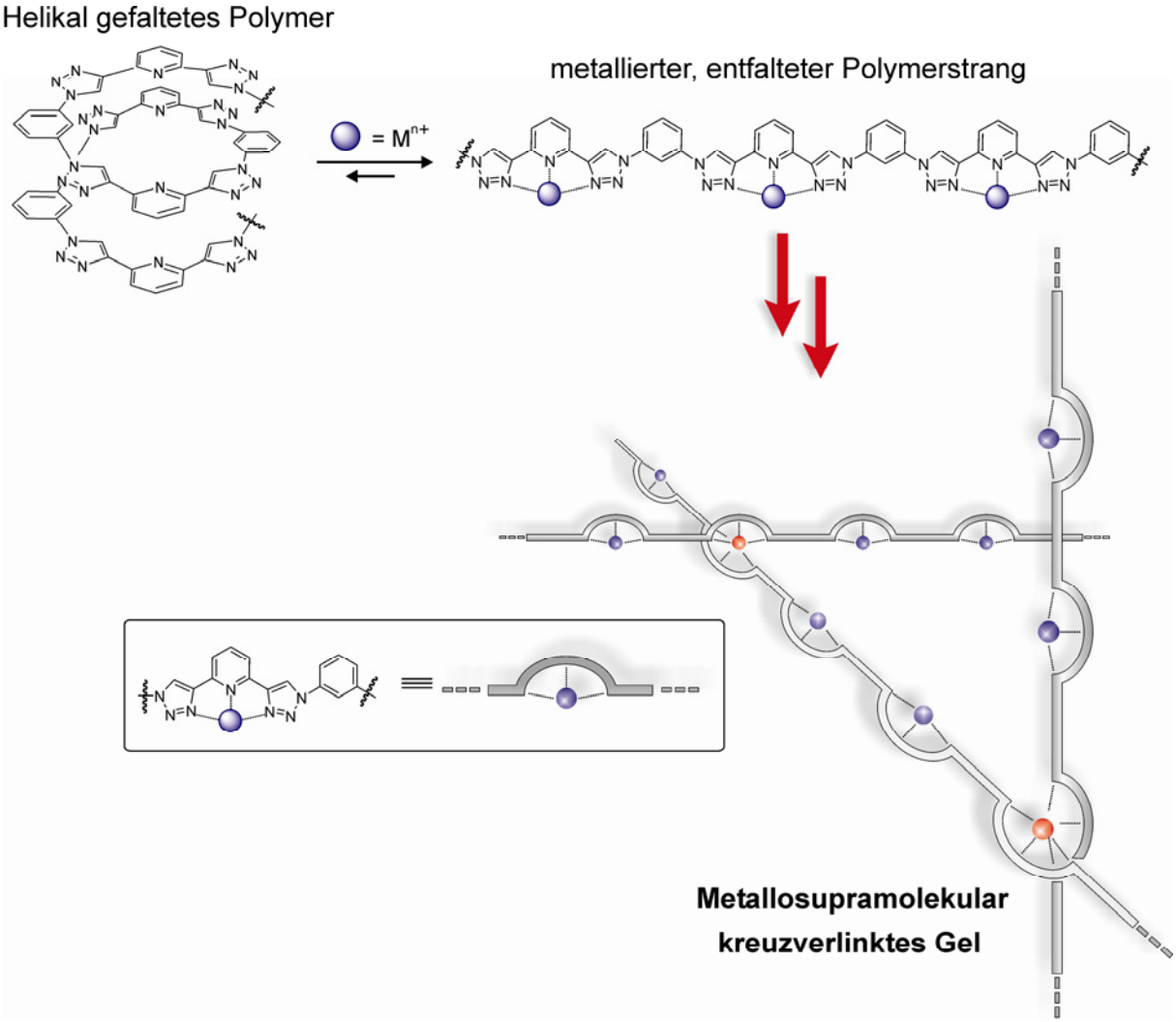


Abbildung 8–16: Die stabile helikale Konformation des Polymers **111** wird durch Koordination der integrierten BTP-Einheiten an Metallionen zunächst entfaltet (blaue Kugeln) und resultiert dann durch die kreuzverlinkende Koordination (rote Kugeln) in der Ausbildung von supramolekularen hochviskosen Gelen.

Neben der Tatsache, dass mit BTP-Liganden bereits eine Vielzahl von BTP-Übergangsmetallkomplexen dargestellt werden konnten, wurde die Bildung der supramolekularen Metallionen-Polymer-Komplexe anhand von UV/vis-Spektren des Gels verifiziert. Während das reine Polymer **111** in Acetonitril oberhalb von 350 nm nicht

absorbiert (Abbildung 8–15, gestrichelte Kurve), zeigt das Gel eine breite Bande bei 480 nm an (Abbildung 8–15, durchgezogene Kurve), charakteristisch für einen MLCT/LMCT-Übergang in den supramolekularen Eisenkomplexen.

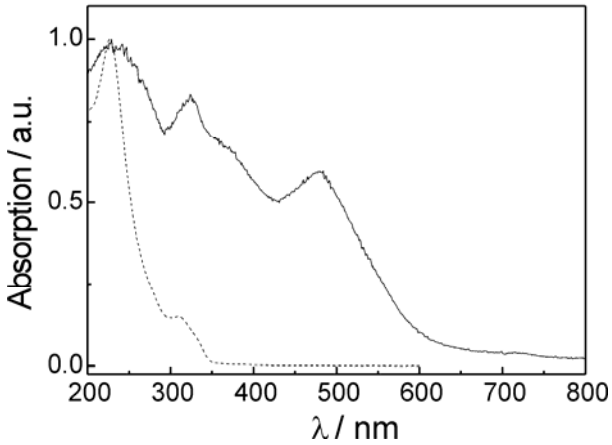


Abbildung 8–17: UV/vis-Absorptionsspektren des Polymers **111** in Acetonitril (gestrichelte Kurve) und des Polymer-**111**-Fe(II)-Gels auf einer Quarz-Scheibe.

8.4 Zusammenfassung und Ausblick

In diesem Teil der Arbeit wurde untersucht, inwieweit sich die Klick-Reaktion als Polymerisationstechnik eignet, um eine neue Klasse von responsiven Foldameren mit polymerem aromatischen Rückgrat darzustellen. Hierzu wurden das Diazidophenylen **107** mit den Diethynylarylen **140**, **1** und **2** in einer $A_2 + B_2$-Polymerisation unter verschiedenen Reaktionsbedingungen miteinander umgesetzt. Anhand ausgesuchter Reaktionen wurden die Auswirkungen verschiedener Reaktionsparameter wie der Einfluss des Kupferkatalysators und dessen Menge, des Liganden, des Lösungsmittels sowie von Mikrowellenstrahlung und Ultraschall auf die mittlere Molmasse und die Molmassen-Verteilung ermittelt.

Es zeigte sich, dass für hohe Molmassen möglichst hohe Konzentrationen der Monomere in der Reaktionslösung vorliegen sollten. Bei allen Polymerisationen war eine starke Zunahme der Viskosität der Reaktionslösung mit fortschreitender Polymerisationsreaktion zu beobachten, die soweit anstieg, dass der Reaktionsansatz nicht mehr durchmischt werden konnte und das effiziente Ablaufen der Polymerisationsreaktion nicht mehr gegeben war. Insbesondere in wässrigen Systemen mit $CuSO_4$ und Natriumascorbat war die Gelbildung stark ausgeprägt und erklärt das eher mäßige mittlere Molgewicht M_W im Bereich von knapp über 20.000 g/mol. Die Reaktionsführung unter Mikrowellenbestrahlung oder Ultraschall führte zu keiner (ausgeprägten) Erhöhung der Molmasse.

Die Untersuchung zeigt, dass nicht-wässrige Reaktionsbedingungen unter Verwendung von Kupfer(I)-Quellen in Verbindung mit den Liganden TBTA oder dmen am besten geeignet sind, um höhermolekulare Phenyl-*alt*-Triazol-*alt*-Pyridin-*alt*-Triazol-Polymere mit Molgewichten M_W oberhalb von $3.5 \cdot 10^4$ g/mol zu generieren. Ein überdurchschnittlich hohes Molgewicht von $4.2 \cdot 10^5$ g/mol wurde bei der Polymerisation mit CuBr und TBTA in DMF erhalten. Generell eignet sich die Kieselgel-Säulenchromatographie im Sinne einer Quasi-Größenausschlusschromatographie um niedermolekulare Bestandteile wie u. a. gebildete Makrocyclen abzutrennen. In letzterem Fall konnte die äußerst breite Molmassenverteilung von PDI = 51 auf PDI = 5.6 verringert und das mittlere Molgewicht M_W von $4.2 \cdot 10^5$ g/mol auf $6.2 \cdot 10^5$ g/mol erhöht werden. In einem linearen Strang entspricht dies 570 Klick-Additionsreaktionen des Monomers **1** mit **107**.

Die Polymerisation zu dem Polymer **104** mit dem Phenyl-*alt*-Triazol-Rückgrat führte zu der Bildung eines gummiartigen Gels, das vollkommen unlöslich ist und nicht untersucht werden konnte.

Das an den Polymerenden mit Tolylazid und Tolylacetylen terminierte Polymer **111** zeigt ein unabhängig von der Polarität des Mediums helikales Faltungsverhalten in CH_3CN, CH_2Cl_2 und $CHCl_3$ wie anhand des ausgeprägten CD-Signals mit negativer Excitonenchiralität zu erkennen ist. Der solvophobe Effekt scheint als Triebkraft der helikalen Faltung den anderen attraktiv wirkenden Wechselwirkungen untergeordnet zu sein. Die helikale Konformation wird vor allem von den in das Polymerrückgrat integrierten BTP-Elementen sowie den intramolekularen π,π –Wechselwirkungen stabilisiert. Über die integrierten BTP-Einheiten sind die Foldamerstränge responsiv gegenüber dem pH-Wert und Metallionen. Durch das Einwirken von TFA kommt es zur Entfaltung der helikalen Konformation wie mit Hilfe der CD-Spektroskopie nachgewiesen wurde. Die Zugabe von Metallionen wie Zn^{2+}, Fe^{2+} oder Eu^{3+} führt zu einer augenblicklichen Gelbildung. Dessen Auftreten ist mit der Koordination der BTP-Einheiten des Polymers an die Metallionen zu erklären, die die Polymerstränge koordinativ kreuzvernetzen und die Bildung des supramolekularen Gels zur Folge haben. Für die koordinative Kreuzvernetzung über die Metallionen spricht ebenfalls die MLCT/LMCT-Bande im UV/vis-Spektrum des Gels. Diese die Polymerstränge verbrückenden Metallkomplexe könnten interessante Eigenschaften als gelartige magnetische (mit Fe-Ionen) oder lumineszierende Materialien (mit Eu-Ionen) haben.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in “Macromolecular Rapid Communications“.[29]

In weiterführenden Arbeiten soll die helikale Faltung in Abhängigkeit von dem Lösungsmittel und der Temperatur im Detail untersucht und ermittelt werden, unter welchen Bedingungen es zur Entfaltung kommt. Von besonderem Interesse wäre die Untersuchung des Entfaltungsprozesses in einem Titrationsexperiment (pH-Wert und Metallionen) mit der Isothermen Titrationskalorimetrie (ITC).

Wie in Kapitel 6.3 beschrieben, wurde mit Hilfe der von *Herges* und Mitarbeitern entwickelten sogenannten AICD (anisotropic induced current density)-Methode anhand der Modelverbindung **155** berechnet, dass es sich bei den hier vorgestellten Polymerrückgraten um konjugierte Systeme handelt. In diesem Zusammenhang wird derzeit die Eignung der Polymere als Materialien für OLEDs und organische Photovoltaiksysteme untersucht.

8.5 Experimenteller Teil

8.5.1 General Methods

General Methods. All reagents were purchased from commercial suppliers and used without purification. Solvents were distilled prior to use. The chiral side chain (2*S*)-4,7,10,13-tetraoxatetradecan-2-ol,[30] 1-azido-4-toluene,[26] and $Fe[(OTf)_2(CH_3CN)_2]$[31] were prepared as described. The Cu-catalyzed cycloaddition reactions were performed in the dark under argon atmosphere. Either solid CuBr, $Cu(CN)_4PF_6$ or concentrated aqueous $CuSO_4$ stock solutions (10 mg $CuSO_4$/0.1 mL H_2O) were used as Cu-sources. An aqueous EDTA-disodiumsalt solution (16 g Na_2-EDTA/L), adjusted to a pH ~ 8-9 with NaOH, was used to remove Cu-ions in aqueous extraction steps.

Microwave-assisted poly-click reactions were performed in a CEM-Discover monomode microwave reactor having a continuous microwave power delivery system from 0 to 300 W. The reactions were carried out in 10-mL sealed glass vials. The temperature was monitored by an IR sensor on the outer surface of the reaction vessel.

Column chromatography was carried out with 130-400 mesh silica gel using the eluents specified.

NMR spectra were recorded on a 300 MHz Bruker Avance II spectrometer at 23 °C using residual protonated solvent signals as internal standard (^{1}H: $\delta(CHCl_3) = 7.26$ ppm). Assignments are based on chemical shifts (Ar is used as abbreviation for assigning both aromatic as well as triazole moieties).

GPC measurements were performed on a WGE Dr. Bures system equipped with three 300 x 8 mm SDV columns (50 Å 5 µ PSS, 500 Å 5 µ PSS, 1000 Å 5 µ PSS) and one 50 x 8 mm SDV column using both UV (300 nm) and RI detection. The measurements were performed in THF at 30 °C and in DMF at 70 °C in a TAU 2010 column oven using a flow rate of 1 mL/min. The columns were calibrated with several narrow polydispersity polystyrene samples and 2,4-Di-*tert*-butyl-4-methoxy-phenol was added as internal standard to the samples.

Spectroscopy. UV-visible absorption and CD spectra were recorded in quartz cuvettes of 1 cm path length or on quartz slides on a Cary 50 Spectrophotometer and a JASCO J-710 spectropolarimeter, respectively, each equipped with a Peltier thermostated cell holder at 25 ± 0.05 °C using spectrophotometric grade solvents. GPC measurements were performed on a WGE Dr. Bures system equipped with three 300 x 8 mm SDV columns (50 Å 5 µ PSS, 500 Å 5 µ PSS, 1000 Å 5 µ PSS) and one 50 x 8 mm SDV column using both UV (300 nm) and RI detection. The measurements were performed in THF at 30 ^{o}C using a flow rate of 1 mL/min. PSS Win GPC 7.2.1 was used as software. The columns were calibrated with several narrow polydispersity polystyrene samples. For the gelation experiments employing $Fe[(OTf)_2(CH_3CN)_2]$ degassed acetonitrile solutions have been used.

8.5.2 Polymerization Procedures

Synthesis of the monomers

The synthesis of the monomers **1**, **2, 107** and **140** has been described in detail in chapter 4.9.2 and chapter 6.6.4.

In the following are described four polymerization protocols. The remaining polymerization listed in “Tabelle 8-1” have been performed in close analogy (applying the reaction conditions listed in “Tabelle 8-1”).

Polymerization to polymers with capped termini

In a two-necked flask equipped with an argon inlet the 2,6-diethynylpyridine monomer **1** and **2**, respectively, (1 equiv.) and the 3,5-diazidobenzoate monomer **107** (1 equiv.) were dissolved in CH_3CN (0.6 mol/L) and the solution was degassed for 10 min by bubbling argon through the solution. Cu turnings (0.5 equiv.) and $Cu(CH_3CN)_4PF_6$ (0.2 equiv.) were added, the mixture cooled down to 0 °C in an ice-water bath and *N,N′*-dimethylethylenediamine

(0.4 equiv.) was added to the stirred solution in the counterflow of argon, whereupon the solution turned dark. The mixture was allowed to warm to rt and stirred under argon in the dark by wrapping the flask into aluminium foil. To assure for constant stirring, additional CH_3CN was added to the mixture in cases where too viscous polymerization solutions were formed. After stirring for 4 d the solution was diluted with CH_3CN and remaining alkyne termini on the polymer chain were capped by addition of 1-azido-4-toluene (2 equiv.), $Cu(CH_3CN)_4PF_6$ (0.1 equiv.) and *N,N′*-dimethylethylenediamine (0.2 equiv.) were added and the mixture stirred over night. The reaction was diluted with CH_2Cl_2, transferred into a separation funnel, and washed with aqueous Na_2-EDTA solution (3x), brine (1x), and dried over $MgSO_4$. The solvent was removed in vacuum and after drying the residue (oil pump vacuum) for 3 h, the residue was dissolved in a small amount of CH_2Cl_2 and the resulting concentrated polymer solution slowly added into a stirred solution of diethyl ether, whereupon a beige precipitate formed. The precipitate was filtered off, washed with diethyl ether, and after drying dissolved in a mixture of CH_3CN/H_2O = 7/3 and degassed. An aqueous stock solution of $CuSO_4$ and solid sodium ascorbate (0.5 equiv.) were added. 4-Ethynyltoluene (4 equiv.) was added and the mixture was stirred at rt for 12 h in the dark. Again, the crude polymer was washed with aqueous Na_2-EDTA solution (3x), brine (1x), and dried over $MgSO_4$. The solvent was removed in vacuum and after drying the residue (oil pump vacuum) for 3 h, the crude polymer was purified by precipitation in diethyl ether. Filtration through a short silica gel plug using CH_2Cl_2 (or gradients of $CH_2Cl_2 \rightarrow CH_2Cl_2$ + 25% MeOH) as the eluent gave the polymers as viscous brown oils.

Polymer characterization. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 10.0-9.0 (br s, Ar-*H*), 8.6-7.9 (br s, Ar-*H*), 7.2-6.8 (br s, Ar-*H*), 5.7-5.3 (br s, C*H*CH_3), 5.3-4.9 (m, OCH_2), 4.6-3.0 (m, OCH_2, OCH_3), 2.5-2.2 (m, ArCH_3), 1.8-1.0 (m, CHCH_3). GPC (THF, 30 °C): $M_w = 1.6 \cdot 10^3 – 5.3 \cdot 10^3$ g/mol, PDI (M_w/M_n) = 1.5 – 2.3. UV/vis (CH_3CN): λ_{max} = 227 nm and shoulder at 310 nm.

Synthesis procedure with CuBr and TBTA in DMF (Polymerization G)

189.5 mg (0.464 mmol, 1.0 equiv.) of 3,5-diazidobenzoate monomer **107** and 147.0 mg (0.464 mmol, 1.0 equiv.) of the 2,6-diethynylpyridine monomer **1** were dissolved in 0.5 mL of DMF, small pieces of copper wire (20 mg) and 49.0 mg (0.093 mmol, 0.2 equiv.) of TBTA were added. Afterwards, the reaction mixture was degassed by bubbling argon through the solution for 5 minutes. After adding 13.0 mg (0.093 mmol, 0.2 equiv.) of CuBr the mixture turned red. The mixture was stirred for 7 days under argon atmosphere in the dark at rt whereupon it became brown and highly viscous. To assure for constant stirring, small

amounts of degassed DMF (approx. 0.2 mL) were added to allow stirring. For work up the crude mixture was diluted with 5 mL DMF, 5 mL water and 10 mL acetone and added dropwise to 75 mL of an aq. EDTA solution (16 g EDTA on 1000 mL water, pH adjusted to 8-9). The solution turned green and a cloudy precipitate appeared. The precipitate was collected by centrifugation and dried in oil pump vacuum to yield 474.1 mg of a yellow resin. Column chromatography (silica gel) with CH_2Cl_2 and increasing amounts of methanol (up to 15 vol%) as eluent yielded 3 fractions of a yellow resin: 0% MeOH: 77.8 mg [GPC (DMF, 70 °C): $M_n = 1.1 \cdot 10^5$ g/mol, $M_w = 6.2 \cdot 10^5$ g/mol, PDI (M_w/M_n) = 5.6], 5% MeOH: 161.7 mg [GPC (DMF, 70 °C): $M_n = 5.1 \cdot 10^3$ g/mol, $M_w = 5.5 \cdot 10^4$ g/mol, PDI (M_w/M_n) = 1.1], 15% MeOH: 78.6 mg [GPC (DMF, 70 °C): $M_n = 1.4 \cdot 10^4$ g/mol, $M_w = 1.1 \cdot 10^5$ g/mol, PDI (M_w/M_n) = 7.9]. GPC-spectra see chapter 8.3.1.

Synthesis procedure with CuBr and TBTA in DMF under microwave irradiation (Polymerization I)

172.8 mg (0.423 mmol, 1.0 equiv.) of 3,5-diazidobenzoate monomer **107** and 134.0 mg (0.423 mmol, 1.0 equiv.) of 2,6-diethynylpyridine monomer **1** were dissolved in 0.8 mL of DMF and the reaction mixture was degassed by bubbling argon through the solution for 5 minutes. 24.0 mg (0.169 mmol, 0.4 equiv.) of CuBr were added and the mixture was degassed again for 1 minute. The mixture was irradiated in the microwave reactor (max. 300 W, 60 °C) for 20 minutes and further 30 minutes at 70 °C whereupon the mixture turned brown and became highly viscous. After addition of 0.5 mL DMF the mixture was stirred for 2 days in the dark. For work up 5 mL of acetone were added to the gel and this solution was added dropwise to 75 mL of an aq. Na_2-EDTA solution yielding a green solution with brown cloudy precipitate. The precipitate was filtered off, dissolved in CH_2Cl_2 and washed with aq. Na_2-EDTA solution (2x) and with sat. aq. NaCl solution (2x). After drying the organic layer over $MgSO_4$ the solvent removed under reduced pressure yielding 330 mg (32% yield per mass) of a brown resin. Column chromatography (silica gel) with CH_2Cl_2 and increasing amounts of methanol (up to 10 vol%) as eluent yielded several fractions of a brown resin: 0% MeOH: 59.4 mg [GPC (DMF, 70 °C): $M_n = 2.4 \cdot 10^4$ g/mol, $M_w = 3.4 \cdot 10^4$ g/mol, PDI (M_w/M_n) = 1.4]; 2% MeOH: 275.8 mg [GPC (DMF, 70 °C): $M_n = 3.2 \cdot 10^3$ g/mol, $M_w = 6.6 \cdot 10^3$ g/mol, PDI (M_w/M_n) = 2.1]; 5% MeOH: 29.8 mg [GPC (DMF, 70 °C): $M_n = 1.2 \cdot 10^4$ g/mol, $M_w = 2.6 \cdot 10^4$ g/mol, PDI (M_w/M_n) = 2.2]; 8% MeOH: 5.9 mg [GPC (DMF, 70 °C): $M_n = 1.3 \cdot 10^4$ g/mol, $M_w = 3.1 \cdot 10^4$ g/mol, PDI (M_w/M_n) = 2.3]; 10% MeOH:

9.5 mg [GPC (DMF, 70 °C): $M_n = 9.4 \cdot 10^3$ g/mol, $M_w = 2.7 \cdot 10^4$ g/mol, PDI (M_w/M_n) = 2.8]. GPC-spectra see chapter 8.3.2.

Synthesis procedure with $Cu(CH_3CN)_4PF_6$ and dmen in THF under microwave irradiation (Polymerization F)

173.5 mg (0.424 mmol, 1.0 equiv.) of 3,5-diazidobenzoate monomer **107** and 135.0 mg (0.424 mmol, 1.0 equiv.) of 2,6-diethynylpyridine monomer **1** were dissolved in 0.8 mL of THF, the reaction mixture was cooled down to 0 °C and degassed by bubbling argon through the solution for 5 minutes. 0.032 mg (0.085, 0.2 equiv.) of solid $Cu(CH_3CN)_4PF_6$ and afterwards 0.018 mL (0.170 mmol, 0.4 equiv.) of *N*,*N*'-Dimethylethylendiamin (dmen) were added whereupon the mixture turned dark. The mixture was irradiated in the microwave reactor (max. 300 W, 55 °C) for 50 minutes whereupon the mixture turned brown and became highly viscous. To allow further stirring 3 mL of degassed THF were added and the mixture was stirred overnight. For work up the mixture was diluted with 10 mL of DMF and added dropwise to 75 mL of an EDTA solution. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (25 mL, 5x) and the combined organic phases were washed with EDTA (25 mL, 2x) and with sat. aq. NaCl solution (2x). After drying over $MgSO_4$ the solvent was removed under reduced pressure yielding 323 mg (95% yield per mass) of a yellow-brown resin. GPC (DMF, 70 °C): $M_n = 7.8 \cdot 10^3$ g/mol, $M_w = 4.8 \cdot 10^4$ g/mol, PDI (M_w/M_n) = 6.1 . GPC-spectra see chapter 8.3.3.

8.6 Literaturverzeichnis

[1] J. F. Lutz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2182-2184.

[2] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.

[3] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.

[4] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.

[5] G. R. Newkome, C. N. Moorefield, F. Vögtle, *Dendritic Molecules: Concepts, Synthesis, Perspectives*, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.

[6] J. M. J. Fréchet, D. Tomalia Eds., *Dendrimers and Other Dendritic Polymers*, Wiley, Chichester, **2001**.

[7] A. D. Schlüter, *Top. Curr. Chem.* **1998**, *197*, 165.

[8] A. D. Schlüter, J. P. Rabe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 864-883.

[9] H. Frauenrath, *Prog. Polym. Sci.* **2005**, *30*, 325-384.

[10] B. Helms, J. L. Mynar, C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15020-15021.

[11] A. C. Grimsdale, K. Müllen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5592-5629.

[12] *Functional Molecular Nanostructures, Vol. 245*, A. D. Schlüter Ed., Springer, Berlin, **2005**.

[13] S. H. Gellman, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173-180.

[14] D. J. Hill, M. J. Mio, R. B. Prince, T. S. Hughes, J. S. Moore, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3893-4011.

[15] *Foldamers: Structure, Properties, and Applications*, (Eds.: S. Hecht, I. Huc), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.

[16] P. Wu, A. K. Feldman, A. K. Nugent, C. J. Hawker, A. Scheel, B. Voit, J. Pyun, J. M. J. Fréchet, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3928-3932.

[17] D. J. V. C. van Steenis, O. R. P. David, G. P. F. van Strijdonck, J. H. van Maarseveen, J. N. H. Reek, *Chem. Commun.* **2005**, 4333-4335.

[18] S. Bakbak, P. J. Leech, B. E. Carson, S. Saxena, W. P. King, U. H. F. Bunz, *Macromolecules* **2006**, *39*, 6793-6795.

[19] Y. Zhu, Y. Huang, W.-D. Meng, H. Li, F.-L. Qing, *Polymer* **2006**, *47*, 6272-6279.

[20] D. D. Díaz, S. Punna, P. Holzer, A. K. McPherson, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, M. G. Finn, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2004**, *42*, 4392-4403.

[21] S. Kobayashi, K. Itomi, K. Morino, H. Iida, E. Yashima, *Chem. Commun.* **2008**, 3019–3021.

[22] M. Morten, C. W. Tornøe, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952-3015.

[23] A. J. Qin, C. K. W. Jim, W. X. Lu, J. W. Y. Lam, M. Haussler, Y. Q. Dong, H. H. Y. Sung, I. D. Williams, G. K. L. Wong, B. Z. Tang, *Macromolecules* **2007**, *40*, 2308-2317.

[24] N. Berova, K. Nakanishi, in *Circular Dichroism Principles and Applications* (Eds.: Berova N., K. Nakanishi, R. B. Woody), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, pp. 337-376.

[25] D. A. Lightner, J. E. Gurst, in *Organic Conformational Analysis and Stereochemistry from Circular Dichroism Spectroscopy*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, pp. 423-454.

[26] R. M. Meudtner, M. Ostermeier, R. Goddard, C. Limberg, S. Hecht, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9834-9840.

[27] R. Dobrawa, F. Würthner, *J. Polym. Sci. Pol. Chem.* **2005**, *43*, 4981-4995.

[28] F. Fages, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1680-1682.

[29] R. M. Meudtner, S. Hecht, *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 347-351.

[30] A. Khan, C. Kaiser, S. Hecht, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1878-1881.

[31] R. A. Heintz, J. A. Smith, P. S. Szalay, A. Weisgerber, K. R. Dunbar, in *Inorg. Synth., Vol. 33* (Ed.: Coucouvanis D.), Wiley, New York, **2002**, pp. 75-83.

9 Anhang

9.1 Abkürzungsverzeichnis

AFM	Atomic force microscopy
br s	breites Singulett
BPTP	2,6-Bis(1-(2-pyridyl)-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin
BTP	2,6-Bis(1-aryl-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin
CD	Circularer Dichroismus
CuAAC	Kupfer(I)-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition
d	Dublett
dd	Dublett vom Dublett
DIC	*N*,*N*'-Diisopropylcarbodiimid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
Dmen	*N*,*N*'-Dimethylethylendiamin
DMF	*N*,*N*-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPPA	Diphenylphosphorylazid
DPTS	4-Dimethylaminopyridinium-*p*-toluolsulfonat
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EI	electron ionization
ESI	electron spray ionization
EtOH	Ethanol
Et_2O	Diethylether
FAB	fast atom bombardement
GC	Gaschromatographie

GPC	Gelpermeationschromatographie
HOPG	Highly oriented pyrolytic graphite
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IR	Infrarot
Klick-Reaktion	Kupfer(I)-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition
m	Multiplett
MALDI	Matrix Assisted Laser Desorption Ionization
MeOH	Methanol
mmol	Millimol
M_n	number average molecular weight
MS	Massenspektrometrie
Mw	weight average molecular weight
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	Nuclear overhauser enhancement spectroscopy
PDI	Polydispersität
PE	Petrol Ether
ppm	parts per million
q	Quartett
R_f	Retentionsfaktor
rt	Raumtemperatur
s	Singulett
STM	Scanning tunnelling microscopy
t	Triplett
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBTA	Tris(benzyltriazolylmethyl)amin
TEA	Triethylamin

TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TIPSCl	Triisopropylsilylchlorid
TLC	Thin layer chromatography
UPLC	Ultra performance liquid chromatography
UV	Ultraviolett

9.2 Veröffentlichungen

Journale

[1] L. Piot, R. M. Meudtner, T. El Malah, S. Hecht*, P. Samorì*: “Modulating Large Area Self-Assembly at the Liquid-Solid Interface via pH-mediated Conformational Switching”, *Chem., Eur. J*, **2009**, *14*, 4788-4792.

[2] R. M. Meudtner, S. Hecht*: “Helicity Inversion in Responsive Foldamers Induced by Achiral Halide ion Guests” *Angew. Chem Int. Ed.* **2008**, *47*, 4926-4930; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5004-5008.

[3] R. M. Meudtner, D. Zornik, S. Hecht*: “Folded Heteroaromatic Backbones Based on Triazoles: Combining Synthetic Accessibility with Defined Conformational Preferences” *Polym. Prep.* **2008**, *49*, 177.

[4] R. M. Meudtner, S. Hecht*: “Responsive Backbones Based on Poly[(1,2,3-triazol-4-yl-1,3-pyridine)-alt-(1,2,3-triazol-1-yl-1,3-phenylene)]s: From Helically Folding Polymers to Metallosupramolecularly Crosslinked Gels” *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 347-351.

[5] R. M. Meudtner, M. Ostermeier, R. Goddard, C. Limberg,* S. Hecht*: “Multifunctional “Clickates” as Versatile Extended Heteroaromatic Building Blocks: Efficient Synthesis via Click Chemistry, Conformational Preferences, and Metal Coordination” *Chem., Eur. J.* **2007**, *13*, 9834-9840.

Vorträge

[1] “Clicked Heteroaromatic Scaffolds For Macromolecular and Supramolecular Chemistry”, Tag der Chemie, Berlin, Germany, 2008.

[2] “Clickamers & Clickates“, Makromolekulares Kolloquium, Freiburg, Germany, 2008.

[3] “Versatile Extended Heteroaromatic Building Blocks Readily Accessible via Click Chemistry”, Workshop of Conjugated Oligomers and Polymers, Blaubeuren”, Germany, 2007.

Poster

[1] R. M. Meudtner, S. Hecht*: “"Clicked" Triazoles: Novel Heteroaromatic Scaffolds for Macromolecular and Supramolecular Construction”, GDCh Meeting: Bio & Polymers, New Polymer Technologies with Water, Aachen, Germany, 2008.

[2] R. M. Meudtner, S. Hecht*: “Novel Heteroaromatic Scaffolds for Macromolecular and Supramolecular Construction Derived via Click Chemistry”, Bayer PhD Student Course, Cologne, Germany, 2008.

[3] R. M. Meudtner, S. Hecht*: “Heteroaromatic Scaffolds Designed via Click Chemistry For Supramolecular and Coordination Chemistry”, Tag der Chemie, Berlin, Germany, 2008.

[4] R. M. Meudtner, S. Hecht*: “Folded Heteroaromatic Backbones Based on "Clicked" Triazoles: Combining Synthetic Accessibility with Defined Conformational Preferences”, Makromolekulares Kolloquium, Freiburg, Germany, 2008.

[5] R. M. Meudtner, M. Ostermeier, R. Goddard, C. Limberg,* S. Hecht*: “The "Clicked" BTP Platform for Designing Foldamers and Metal Complexes”, Tag der Chemie, Berlin, Germany, 2007.

[6] R. M. Meudtner, S. Hecht*: “Clickamers: Conformationally Defined Building Blocks for Foldamers and Coordination Chemistry”, Gordon Research Conference: Chemistry of Supramolecules and Assemblies, Il Ciocco, Italy, 2007.

Hiermit versichere ich, Robert Mathias Meudtner, geboren am 08.02.1980 in Berlin, die vorliegende Arbeit selbstständig und nur mit Hilfe der zulässigen und angegebenen Mittel verfasst zu haben.

_____

Robert M. Meudtner